

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

No
326

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Daniel GRINGOIRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 31 Octobre 1906 à Paris

LES VITAMINES B

LEUR RÔLE DANS LE MÉTABOLISME HYDROCARBONÉ

LEUR EMPLOI DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Président : MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Daniel GRINGOIRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 31 Octobre 1906 à Paris

LES VITAMINES B

LEUR RÔLE DANS LE MÉTABOLISME HYDROCARBONÉ

LEUR EMPLOI DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Président : MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DEGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 CHAVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) .. Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 OLIVIER..... Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur)..... Pathologie médicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.
 VELTEP Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

RETTNER Histologie.
 ZIMMERN..... Physique.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique médicale à l'Hôpital de la Pitié

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse, après avoir pendant quatre
ans dirigé mes modestes efforts avec
ce sens critique avisé et cette
patientie bonté qui feront toujours
de lui le meilleur et le plus estimé
des maîtres.*

*Hommage de ma profonde gra-
titude et de ma respectueuse admi-
ration.*

A M. LE DOCTEUR F. NEPVEUX

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

*Auprès de qui j'ai toujours trouvé
une aide bienveillante et de pré-
cieux conseils.*

*Hommage de mon affectueuse
reconnaissance et de mon entier
dévouement.*

Nous nous sommes donc demandé si l'apport de ces vitamines aux diabétiques ne serait pas capable d'améliorer leur métabolisme, et dans quelle mesure celui-ci pourrait être influencé par un tel traitement.

* * *

Malheureusement, jusqu'à présent, la source la plus active de vitamines B que nous possédions, la levure de bière, présentait le double inconvénient d'une activité très variable et d'un goût fort désagréable, qui en rendait difficiles les applications.

C'est pourquoi nous remercions tout particulièrement M. DJELATIDES qui a réussi, après de patientes recherches, à nous préparer un produit d'origine végétale d'une teneur en vitamines B remarquablement constante et d'une activité vitaminique très puissante.

Ce produit, qui a servi à nos recherches, tant sur l'animal que sur l'homme, est une poudre dont la composition chimique, pour 100 grammes de matière sèche, est la suivante :

Matières azotées	32,35
Matières grasses et lipoidiques	1,40
Matières amylacées.....	2,45
Monosaccharides	5,77
Pentosanes	5,88
Extractif non azoté.....	24,25
Cellulose	2,90
Hexaphosphate d'Inosite (Phytine).....	10,40
P ² O ⁵	2,61
MgO	1,49
SO ⁴ Ca, SO ⁵ K ² , K ² O, NaO ² , FeO	10,47

L'analyse biologique, due à l'obligeance de Mme RANDOIN, a montré que ce produit était, à poids égal, quatre fois plus actif que la levure de bière sèche de bonne qualité, cultivée sur malt houblonné.

* * *

Après avoir rappelé l'histoire de la découverte des vitamines en général et des vitamines B en particulier (1), nous rapporterons les preuves qui ont été données du rôle des vitamines B dans le métabolisme hydrocarboné, preuves tirées de l'étude de l'avitaminose ou de l'hypervitaminose (et à ce propos nous citerons nos recherches personnelles). Nous étudierons ensuite le traitement du diabète par les vitamines B et nous montrerons ce qu'on peut attendre d'un tel traitement.

(1) Pour l'étude de l'histoire des vitamines B et des effets de sa carence chez l'animal, nous avons largement utilisé l'admirable ouvrage, si complet et si documenté de Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET (*Les données et les Inconnues du problème alimentaire. Tome II, La question des vitamines*. Paris, 1927. Presses Universitaires). Que ces auteurs trouvent ici l'expression de notre respectueuse admiration.

I. — LA DÉCOUVERTE DES VITAMINES B

LE PROBLÈME ALIMENTAIRE AU DÉBUT DU XX^e SIÈCLE

« Si l'on considère l'homme et les mammifères,
« on sait que l'infinie variété de leurs aliments n'est
« qu'apparente. On peut dire qu'ils se nourrissent
« seulement de trois substances. C'est un fait bien
« remarquable que toute la complication et la mul-
« tiplicité de viandes, de fruits, de graisses, de feuilles,
« de tissus animaux et de produits végétaux dont
« il est fait usage aboutissent à une simplicité et à
« une uniformité si grandes que toutes ces subs-
« tances se ramènent à trois types seulement ;
« d'abord les albuminoïdes, comme l'albumine ou
« blanc d'œuf ; puis les hydrates de carbone qui sont
« des variétés plus ou moins déguisées d'amidon et
« de sucres, enfin les graisses. Voilà, au point de vue
« chimique, — abstraction faite de quelques matières
« minérales — voilà, avec l'oxygène amené par la
« respiration, tout ce qui pénètre dans l'organisme ».

Ces lignes que DASTRE écrivait en 1908 résument d'une manière frappante l'état du problème alimentaire au début du siècle. Trois substances seulement

paraissaient suffisantes pour assurer la vie et couvrir les besoins énergétiques de l'organisme. Le côté qualitatif du problème était réduit à sa plus simple expression, puisqu'on ne distinguait même pas entre les diverses variétés d'albumines, de graisses et d'hydrates de carbone. Seul comptait le côté quantitatif, la notion d'énergie, *la calorie*.

*
* *

LA NOTION DE L' « INDÉTERMINÉ ALIMENTAIRE ».

Cependant, depuis 25 ans, une véritable révolution a bouleversé les notions acquises dans la seconde moitié du *xix^e* siècle.

A côté de l'aspect quantitatif du problème alimentaire, qui n'a d'ailleurs rien perdu de sa valeur, s'est peu à peu imposé son aspect qualitatif, tout aussi inéluctable, tout aussi important, sinon davantage.

On en vint d'abord à distinguer entre elles les différentes espèces d'albumines, de graisses et d'hydrates de carbone, qui ne se montrèrent pas toutes équivalentes au point de vue nutritif.

D'autre part, après avoir fait l'analyse de nos besoins alimentaires et les avoir réduits à trois éléments, on en voulut faire la synthèse. On essaya de nourrir des souris et des rats avec des régimes syn-

thétiques et énergétiquement suffisants, mais composés de substances chimiquement pures.

De très nombreux essais furent faits dans ce sens, avec des régimes artificiels variés, mais on ne put dans ces conditions entretenir la vie des animaux, et FALTA et NOEGERRATH dès 1906 supposaient déjà l'existence de *substances inconnues indispensables*.

Il devenait évident que l'analyse chimique des aliments n'avait pas tout dosé et que la partie ayant échappé à l'examen jouait cependant un rôle de premier plan, puisque, en son absence, l'entretien de la vie s'était montré irréalisable.

L'existence d'un *indéterminé alimentaire* était démontrée. Le problème de la nutrition avait fait un grand pas et les recherches entraient dans une nouvelle phase : quel était cet inconnu, dont on savait maintenant la réalité ?

*
* *

LA VITAMINE DE FUNK

Or, en 1890, EIJKMAN, médecin hollandais attaché au pénitencier des Indes Néerlandaises, avait constaté que les volailles de la basse-cour, nourries de riz poli, présentaient des troubles tout-à-fait comparables au béribéri humain. Il décrit cette affection sous le nom de polynévrite aviaire.

Dans une série de travaux remarquables, EIJKMAN montre qu'il suffit de substituer le riz entier au riz

poli, ou même d'ajouter au riz poli les produits de la décortication du grain pour prévenir les accidents ou pour les guérir, même à une période très avancée de la polynévrite. Et cependant la valeur nutritive des polissures de riz est à peu près nulle.

Ces faits étaient en contradiction absolue avec les théories admises à cette époque. EIJKMAN le premier avait vu l'importance de ce que nous appelons aujourd'hui les vitamines, mais il ne put donner à ses observations leur sens véritable : il les explique en pensant que la polissure du riz contient l'antidote d'un poison existant dans le riz poli.

De très nombreux auteurs reprennent et confirment les recherches d'EIJKMAN, en prouvant qu'il manque au riz poli une substance indispensable à la vie, et que celle-ci se trouve dans les enveloppes de la graine.

GRIJNS, en 1901, montre que l'on obtient les mêmes résultats pathologiques chez les animaux, en employant du riz entier, mais stérilisé, qu'en employant du riz poli.

Plus tard, WEILL et MOURIQUAND reproduisent aussi avec MICHEL la polynévrite aviaire au moyen de nombreuses graines, stérilisées ou décortiquées, de même que PORTIER et M^{me} RANDOIN.

Dès 1907, FRASER et STANTON, épuisant par l'alcool des polissures de riz, obtiennent un extrait donnant d'assez bons résultats dans le traitement des malades atteints de béribéri.

C. FUNK, en 1911, cherchant à extraire du son de

riz la substance active, traite 50 kilogrammes de « balle de paddy », et par fractionnements et cristallisations répétés, réussit ainsi à extraire 0,40 gr. de principe actif, auquel il donne l'année suivante le nom de « *vitamine* ». C'est la première fois qu'on arrive à isoler chimiquement un des composants de l'« *Indéterminé alimentaire* ».

La vitamine de FUNK se montre capable de rendre complets des régimes de riz poli aussi bien que des régimes synthétiques et purifiés, et cela à la dose très faible d'un milligramme. Elle permet de prévenir et de guérir les accidents de polynévrite aviaire.

Les résultats obtenus par FUNK sont confirmés la même année par SUZUKI, SHIMAMURA et ODAKE, qui arrivent à isoler aussi un principe actif qu'ils appellent l'*Orizanine*.

*
* *

LE FACTEUR HYDROSOLUBLE DE Mc COLLUM

D'autre part, en 1914-1915 Mc COLLUM et DAVIS cherchent à rendre complet un régime exclusif de riz poli. L'addition de caséine et de sels minéraux est insuffisante. Ajoutant à ce régime le facteur liposoluble qu'ils venaient de mettre en évidence en 1913, sous forme de graisse de beurre, les auteurs ne peuvent cependant pas encore assurer la croissance des animaux en expérience.

Il existait donc un autre facteur indispensable à la vie ; ce facteur se trouvait présent dans les régimes qui avaient servi à mettre en évidence le facteur liposoluble puisque, dans ces cas, l'addition de ce facteur suffisait à entretenir la vie, mais manquait au riz poli ; il était d'autre part distinct du facteur liposoluble, puisque l'addition de graisse de beurre, même en quantité importante, ne pouvait rendre le régime du riz poli satisfaisant.

Mc COLLUM et DAVIS parviennent alors à compléter le régime du riz poli par l'addition à faible dose de germe de blé ou de poudre de lait, à condition toutefois que le régime contienne encore de la graisse de beurre.

Le riz poli est donc rendu complet par l'addition de deux facteurs, l'un étant le facteur liposoluble, l'autre étant contenu dans le germe de blé et la poudre de lait ; aucun de ces deux facteurs n'est suffisant à lui seul.

Mc COLLUM, en 1915, désigne ce second facteur contenu dans le germe de blé et soluble dans l'eau et l'alcool, sous le nom de *facteur hydrosoluble B* par opposition avec le facteur liposoluble A qu'il avait découvert en 1913.

*
* *

IDENTIFICATION DE LA VITAMINE DE FUNK ET DU FACTEUR B DE Mc COLLUM.

Ainsi donc, et pour nous résumer, d'une part FUNK isole de son de riz une vitamine antinévri-

tique active chez le pigeon, d'autre part les travaux de Mc COLLUM et DAVIS mettent en évidence, dans le germe de blé et la poudre de lait, un facteur hydrosoluble B, agissant sur la croissance et l'entretien du rat. La vitamine de FUNK et le facteur hydrosoluble B de Mc COLLUM n'étaient-ils qu'un seul et même principe ? Plusieurs raisons militaient en faveur de cette hypothèse :

1^o Les deux principes ont des sources communes. FUNK isole sa vitamine du son de riz, du germe de blé, de la levure de bière, du lait. Mc COLLUM décèle la présence de son facteur hydrosoluble dans les mêmes produits.

2^o En nourrissant des pigeons avec des régimes synthétiques purifiés analogues à ceux qui avaient été utilisés pour le rat, et qui avaient permis d'isoler le facteur B, on détermine chez cet animal des troubles digestifs et nerveux analogues à ceux de la polynévrite expérimentale déterminée par la consommation du riz poli.

3^o La guérison est obtenue très rapidement, même à la période prémortelle, par ingestion d'une source quelconque de facteur B, levure de bière, polissures de riz, germe de blé, substances qui guérissent rapidement aussi les troubles causés chez les pigeons par une alimentation au riz poli.

Il résulte de ces faits :

1^o Que la polynévrite aviaire est déterminée aussi bien par l'ingestion de riz poli que de régimes privés de facteur B et

2^o que les mêmes substances amènent la guérison des troubles causés par l'un ou l'autre de ces régimes carencés.

C'est pourquoi on se crut autorisé à confondre la vitamine antinévritique ou antibériberique de FUNK avec le facteur hydrosoluble B de Mc COLLUM et à les désigner tous deux sous le nom de *vitamine B*.

*
* *

LA DISSOCIATION DU COMPLEXE

« VITAMINE B »

L'identité des deux principes de FUNK et de Mc COLLUM, qui avait semblé s'imposer tout d'abord, parut rapidement moins certaine. C'est ainsi que MITCHELL, EMMET et LUROS n'admettent pas cette manière de voir.

Certains extraits, en effet, entretiennent le rat en parfaite santé, sans avoir cependant d'action préventive sur les crises nerveuses du pigeon. D'autres au contraire empêchent l'évolution de la polynévrite, sans prolonger beaucoup la vie du pigeon et sans avoir d'action marquée sur la croissance et l'entretien du rat.

Il semble donc qu'on puisse dans certains cas obtenir un facteur purement antinévritique agissant uniquement sur les accidents nerveux de la polynévrite expérimentale. On en vient peu à peu à envisager la vitamine B comme un complexe renfermant

d'une part une vitamine antinévritique ou d'équilibre nerveux, et d'autre part des facteurs agissant sur la croissance et l'entretien de la vie.

ABDERHALDEN en 1923 parle de substances d'entretien et de substances respiratoires, M^{me} RANDOIN et SIMONNET en 1925 d'un facteur préventif influant sur la croissance ou l'entretien de l'équilibre et d'un facteur curatif, proprement antinévritique.

En 1926 M^{me} RANDOIN et LECOQ fournissent la preuve expérimentale de cette dualité en montrant que les besoins nutritifs du pigeon peuvent être assurés sans que l'animal soit protégé contre les crises nerveuses. Inversement HAUGE et CARRICK protègent le poulet contre la polynévrite, sans assurer ses besoins nutritifs.

En 1927, M^{me} RANDOIN et LECOQ distinguent une vitamine B_1 antinévritique très sensible à la chaleur et une vitamine B_2 d'utilisation nutritive, plus résistante à la chaleur. Puis, à la suite de très nombreuses recherches faites par différents auteurs, M^{me} RANDOIN et LECOQ se demandent si les deux facteurs B_1 et B_2 suffisent à la croissance et à l'entretien de l'organisme.

En 1927 HASSAN et DRUMMOND établissent l'action favorable pour la croissance du rat des extraits de levure autoclavés en milieu alcalin. M^{me} RANDOIN et LECOQ, en 1928, montrent que cet extrait, dans lequel le traitement à l'autoclave en présence d'un carbonate alcalin a cependant détruit les vitamines B_1 et B_2 est encore, malgré cela, indispensable au

rat comme au pigeon. Ce facteur, thermo et alcalinostable, auquel les auteurs donnent le nom de *vitamine B₈ d'utilisation cellulaire* serait d'après eux indispensable au développement de tous les êtres vivants, hautement différenciés ou microorganiques. Il pourrait être rapproché du *bios* de WIELDIERS et peut-être identifié à lui, ainsi qu'à la vitamine D de croissance des microorganismes que FUNK et DUBIN en 1921 avaient séparée par la terre à foulon de la levure autolysée.

Ces vues sont confirmées par les travaux de WILLIAMS et WATERMAN sur le pigeon en 1928 et de READER sur le rat en 1929.

*
* *

En conclusion, l'ancienne vitamine B est actuellement décomposée en 3 facteurs :

1^o *La vitamine antinévritique*, antibériberique ou d'équilibre nerveux, sensible à l'action de la chaleur et des alcalins et qui est encore appelée vitamine B₁ ou vitamine F (SHERMAN et AXTMAYER, SMITH).

2^o Deux facteurs jouant un rôle dans l'utilisation des principes énergétiques et spécialement des glucides :

a) *La vitamine d'utilisation nutritive* ou vitamine d'entretien (vitamine B₂ ou H) plus résistante à la chaleur mais détruite par le chauffage en présence des carbonates alcalins et jouant un rôle primordial dans le métabolisme des glucides ingérés.

b) *La vitamine d'utilisation cellulaire*, vitamine de croissance (vitamine B₃, D (FUNK et DUBLIN) ou G (SHERMAN et AXTMAYER, SMITH) résistant à la fois à la chaleur et aux alcalins, et peut-être identique au *bios*, qui présiderait à l'utilisation de l'énergie incluse dans les potentiels nutritifs (M^{me} RANDOIN et SIMONNET).

La vitamine B₁ peut être séparée de deux autres, dans un extrait de levure de bière, par adsorption sur la terre à foulon. On obtient ainsi, d'une part une « terre activée » exclusivement antinévritique, d'autre part un extrait de levure de bière contenant les deux autres vitamines du groupe B. Ce sont ces vitamines B₂ et B₃ qui nous occuperont plus spécialement au cours de ce travail.

II. RÔLE DES VITAMINES B₂ ET B₃ DANS L'ORGANISME

A. — ÉTUDE DE L'AVITAMINOSE

Les premiers auteurs avaient décrit une avitaminose B totale. La séparation de la vitamine antinévritique des vitamines d'entretien et de croissance a permis de distinguer dans cette avitaminose les effets relevant de la carence de l'un ou de l'autre de ces facteurs.

Schématiquement on peut dire que :

1^o La privation de vitamine B₁ amène la crise de polynévrite typique.

2^o La carence en facteurs B₂ et B₃ se traduit essentiellement par un état de dénutrition grave.

Laissant de côté la polynévrite expérimentale, nous étudierons ici les effets produits chez les animaux par l'ingestion de régimes privés de vitamines d'utilisation nutritive et cellulaire.

*
* * *

Le rat en voie de croissance est l'animal de choix pour cette étude, mais d'autres animaux, souris, pigeons, poules, ont été également utilisés. Des régimes

divers ont été préconisés par les différents expérimentateurs. Nous n'entrerons pas dans le détail du protocole expérimental pour examiner dès maintenant les troubles dûs à la carence en facteurs B_2 et B_3 et voir si l'on en peut tirer une conclusion au point de vue de l'action possible de ces vitamines sur les phénomènes de nutrition et d'assimilation, en particulier sur l'utilisation des glucides.

Nous avons déjà dit que la caractéristique essentielle de la carence en vitamines B_2 et B_3 était un état de dénutrition grave et à évolution rapide. Or, il importe de mettre dès à présent en évidence que cet état de dénutrition est en rapport direct avec la carence. On pourrait en effet objecter que la dénutrition n'est peut-être qu'un phénomène contingent, dû à la restriction alimentaire volontaire des animaux chez qui la carence détermine très rapidement des troubles digestifs marqués et une inappétence importante. Il n'en est rien, et la dénutrition se produit d'une manière identique chez les animaux nourris par gavage et recevant par conséquent une ration alimentaire énergétiquement suffisante.

*
* * *

ÉTUDE DES FACTEURS INFLUANT SUR LA PRÉCOCITÉ D'ÉCLOSION DES ACCIDENTS

L'étude des facteurs influant sur la précocité d'éclosion des accidents de carence est particulièrement instructive au point de vue qui nous intéresse.

Pour une même espèce animale, recevant le même régime alimentaire carencé, les accidents ne se produisent pas toujours dans le même temps. Il faut tenir compte tout d'abord des réserves de vitamines que l'animal a pu faire avant l'institution du régime carencé. D'autre part, WILLIAMS et JOHNSTON, FINDLAY, ROCHE, ont montré l'influence défavorable de l'exercice, des hautes et des basses températures. Signalons en passant que ces facteurs augmentent les dépenses de l'organisme et activent les combustions. Nous reviendrons sur l'importance de ce fait.

Mais surtout la durée de la période d'incubation varie suivant la quantité globale d'aliments ingérés et principalement suivant la quantité de glucides présents dans la ration alimentaire.

Déjà MAURER en 1907 avait vu que les pigeons nourris au riz poli présentaient des accidents d'autant plus précoces que leurs rations alimentaires étaient plus fortes. Malgré l'avis contraire de CHAMBERLAIN, BLOOMBERGH et KILBOURN, de nombreux auteurs confirment ces expériences et FUNK en 1913 voit la cause de ces faits dans un épuisement plus rapide de la réserve de vitamines disponibles de l'organisme.

En 1914, employant des régimes divers, à prédominance de telle ou telle substance alimentaire, le même auteur établit que l'amidon et les sucres hâtent beaucoup plus l'éclosion de la polynévrite aviaire que les protéines et les graisses.

BRADDON et COOPER, en 1914, apportent une pré-

cision plus grande à l'étude de la question. Ils montrent qu'une quantité de levure de bière équivalant à $1/2500$ du poids vif de l'animal est préventive des accidents de carence pour une ration de riz poli représentant $1/25$ du poids vif de l'animal, mais n'exerce plus son action préventive si la ration de riz équivaut à $1/10$ du poids de l'animal. Avec une dose de levure équivalant à $1/3500$ du poids vif de l'animal et une ration de riz poli égale à $1/20$ du poids vif, les accidents éclatent en 40 jours. Si, avec la même dose de levure, on double la quantité de riz ingéré, les accidents apparaissent en 20 jours seulement.

Les auteurs en concluent que le besoin de facteur B est proportionnel à la quantité d'hydrates de carbone métabolisés, que le bériberi résulte d'une rupture de cet équilibre, et qu'il ne faut donc pas seulement tenir compte de la quantité absolue de vitamines nécessaires, mais de sa proportion par rapport à la ration hydrocarbonée.

En 1923, COLLAZO, M^{me} RANDOIN et SIMONNET établissent que les différentes espèces d'hydrates de carbone n'ont pas toutes la même nocivité pour le pigeon carencé et que, de ce fait, leur utilisation ne requiert pas pour toutes le même besoin de vitamines B.

M^{me} RANDOIN et LECOQ montrent qu'il s'agit d'une question de digestibilité et d'utilisation de ces sucres : en effet l'addition de ferments amylolytiques à un régime à base d'amidon favorise l'évolution de

la maladie et d'autre part l'insuline augmente la survie du pigeon nourri au riz poli (CHAIKOVITCH).

Le métabolisme d'un glucide donné nécessite d'autant plus de vitamine B₂ que son absorption intestinale est plus rapide, que sa faculté à se transformer en glycogène est plus faible, et que la tendance à l'hyperglycémie qu'il provoque est plus forte.

L'éclosion des accidents est en rapport avec la quantité de glucides digérés et absorbés, d'où il ressort que le besoin de facteur B est d'autant plus grand que la ration renferme plus de glucides susceptibles d'être assimilés.

OSBORNE et MENDEL concluent que le besoin de facteur B est en rapport avec le pourcentage de glucides ingérés et les besoins énergétiques.

M^{me} RANDOIN et SIMONNET démontrent l'existence d'un rapport *quantitatif* nécessaire entre le besoin de facteur B et la quantité de sucres pénétrant chaque jour dans l'organisme, rapport qu'on ne peut modifier par diminution des vitamines ou par augmentation des glucides sans désordres graves pour l'organisme.

D'autre part ces auteurs montrent qu'ils peuvent entretenir pendant très longtemps des pigeons et des rats avec des régimes entièrement privés de facteur B, à condition que les glucides soient également exclus du régime et que les besoins énergétiques soient entièrement couverts par des protéines ou des graisses. De tels régimes d'ailleurs sont rendus complets par addition de très faibles doses de levure de bière, mais

ces doses qui suffisent avec des régimes riches en protides ou en lipides deviennent insuffisantes avec des régimes riches en glucides.

*
* *

En résumé, de tous ces faits, il résulte que :

1^o Les facteurs d'augmentation des combustions intraorganiques accélèrent l'apparition des accidents de carence.

2^o L'augmentation de la ration alimentaire totale agit dans le même sens.

3^o Les régimes riches en protides ou en lipides permettent l'entretien des animaux sans vitamines B pendant longtemps.

4^o Ces régimes sont complétés par de très faibles doses de levure, qui ne suffisent pas pour des régimes riches en glucides.

5^o La proportion des glucides dans la ration alimentaire entraîne un besoin proportionnel de facteur B.

6^o Ces glucides sont d'autant plus nocifs pour les animaux carencés qu'ils sont plus facilement digestibles et assimilables.

On peut donc affirmer en conclusion que, alors que les vitamines B n'ont qu'une faible action sur l'utilisation des lipides et des protides ingérés, elles ont au contraire une action extrêmement importante sur l'utilisation des matières hydrocarbonées et que le besoin de facteur B dans ce cas peut se traduire par

un rapport *quantitatif* entre les vitamines et les glucides.

* * *

SYMPTOMATOLOGIE DE LA CARENCE

Analysons maintenant les symptômes produits par la carence en vitamines B₂ et B₃, pour voir si l'on en peut tirer les mêmes conclusions.

1° Troubles digestifs

a) *La perte de l'appétit* est un phénomène constant, quels que soient l'animal en expérience et le régime qu'on lui fournit. COWGILL, DEUEL et SMITH ont mis en évidence un rapport quantitatif entre la dose de facteur B, le poids de l'animal et le nombre de jours pendant lequel l'appétit est conservé.

L'ingestion de levure de bière ranime l'appétit des animaux avec une remarquable rapidité.

b) *Les vomissements*, qui sont chez le chien le symptôme le plus précoce, s'observent aussi chez le pigeon, mais pas chez le rat.

c) *La diarrhée* a également été signalée.

2° Troubles respiratoires et circulatoires

a) *La diminution du nombre des mouvements respiratoires* a été observée par SIMONNET. Ces mouvements augmentent *d'amplitude*, suggérant à Mc CARRISON l'hypothèse d'une irritation du centre respiratoire bulbaire par acidose sanguine.

b) BALDWIN, COOK et NELSON constatent chez le rat la *diminution de la pression artérielle*.

3° Troubles généraux

a) *L'abaissement de la température centrale* est un symptôme absolument constant de la carence en vitamines B, même lorsque l'animal est nourri par gavage.

b) *La sensibilité aux infections microbiennes* est grande chez les animaux carencés. La cicatrisation des plaies, la consolidation des fractures sont ralenties.

4° Troubles des métabolismes

L'étude des troubles du métabolisme dans la carence en facteurs B_2 et B_3 nous fournit des renseignements très précieux quant au rôle de ces vitamines dans les phénomènes d'utilisation des substances énergétiques alimentaires.

a) *Métabolisme énergétique*

Le quotient respiratoire est abaissé. CARIDROIT voit chez le pigeon carencé le quotient respiratoire, qui chez le pigeon témoin est de 0,95, tomber, parallèlement à la diminution des ingesta, à 0,90 puis à 0,70 et se maintenir ensuite à 0,80. L'auteur interprète ces résultats en pensant que le pigeon carencé brûle d'abord ses hydrates de carbone (Q. R. = 0,90). En raison du déficit de sa ration, il s'adresse ensuite à ses graisses (Q. R. = 0,70) et, ayant épuisé celles-ci,

il brûle des albuminoïdes empruntés à des tissus (Q. R. = 0,80). ANDERSON et KULP montrent que la diminution du métabolisme de base, qui peut tomber à - 40 ou - 50 % de la normale, dépend de quelque chose de plus que de la restriction volontaire d'aliments, et que la privation de vitamines B touche sérieusement les fonctions digestives et entrave l'assimilation et l'utilisation des aliments.

MAGNE et SIMONNET étudient la question de plus près, en montrant que, si le quotient respiratoire des pigeons carencés n'est autre que celui des animaux au jeûne, il ne s'ensuit pas que la carence en facteur B n'apporte aucun trouble à l'assimilation des hydrates de carbone. Il est en effet impossible de distinguer, par l'observation du quotient respiratoire, un animal à jeun ayant épuisé ses réserves de glycogène d'un animal alimenté mais ne pouvant utiliser les hydrates de carbone. Or le pigeon carencé est précisément dans ce cas : il possède encore des réserves de glycogène et l'injection intraveineuse de glucose n'élève pas sensiblement son quotient respiratoire. La même injection entraîne au contraire une élévation très nette de celui de l'animal au régime artificiel complet ou au jeûne total.

La production de chaleur diminue parallèlement à l'abaissement du quotient respiratoire (ANDERSON et KULP, FARMER et REDENBAUGH).

BICKEL, SHINODA, ROCHE, montrent dans la carence *l'élévation du rapport du carbone à l'azote urinaire* (rapport C/N), élévation due à l'accroissement

de l'élimination du carbone urinaire, par suite de la *diminution de la production d'acide carbonique* (ANDERSON et KULP).

b) *Métabolisme azoté.*

Le bilan azoté devient négatif chez le pigeon (CARIDROIT) comme chez le rat (DRUMMOND).

L'examen des urines révèle de la créatinurie (DRUMMOND), un abaissement du rapport azoturique (BREAUDAT et LALUNG-BONNAIRE), une augmentation de l'ammoniaque, des acides aminés, de l'acide urique et des bases puriques (COLLAZO).

Dans le sang, on a signalé l'augmentation de l'azote aminé et résiduel, de l'acide urique et de la créatine.

Cependant COLLAZO fait remarquer que tous ces troubles du métabolisme azoté sont tardifs et secondaires aux troubles du métabolisme hydrocarboné.

D'autres auteurs d'ailleurs, KARR, BREAUDAT et LALUNG-BONNAIRE ne constatent aucune modification de l'équilibre azoté.

c) *Métabolisme des acides gras.*

La combustion des chaînes d'acides gras peut être incomplète au cours de l'avitaminose B : la présence d'*acétone* dans le sang a été en effet signalée par quelques auteurs (ABDERHALDEN et WERTHEIMER) ainsi que *l'abaissement de la réserve alcaline* (HAYASHI, KATO, SHIZUME et KITASATO). Il y aurait donc un déséquilibre acide-base dans le sens de l'acidose.

L'hyperlipémie et l'hypercholestérinémie sont aussi

les témoins du trouble du métabolisme des graisses.

d) Métabolisme minéral.

L'étude du métabolisme minéral dans la carence en facteur B n'apporte aucun renseignement intéressant sur le rôle des vitamines dans ce métabolisme.

e) Métabolisme hydrocarboné.

Le métabolisme hydrocarboné par contre est précocement et profondément troublé. Nous avons déjà vu l'influence très nette de la quantité et de la qualité des glucides ingérés sur l'apparition des accidents de la carence.

Signalons encore les modifications de la glycémie qui, normale (FUNK et SCHONBORN, M^{me} RANDOIN et LELESZ) ou abaissée au début (COLLAZO), s'élève ensuite (COLLAZO, MAGNE et SIMONNET, M^{me} RANDOIN et LELESZ). Cette *hyperglycémie*, plus ou moins marquée mais toujours nette, ne fait défaut que chez le rat (EGGLETON et GROSS). D'autre part, l'administration *per os* de glucose au chien carencé produit une hyperglycémie considérable, alors que la même dose est sans action sur le chien normal (COLLAZO).

Quant aux *réserves hydrocarbonées* de l'organisme, si FUNK et von SCHONBORN, COLLAZO et d'autres auteurs ont signalé la diminution ou la disparition du glycogène hépatique, MAGNE et SIMONNET, M^{me} RANDOIN et LELESZ ont montré que le glycogène hépatique ne disparaît pas au cours de l'avitaminose si l'on emploie un bon régime artificiel et si on l'administre par gavage. Ces auteurs pensent que dans les

cas où la disparition du glycogène a été signalée, cette disparition était due à l'inanition et non à la carence.

* * *

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique montre que les organes les plus atteints sont ceux d'assimilation et de digestion, puis les organes d'excrétion, enfin les glandes à sécrétion interne. Les lésions consistent surtout en congestion passive avec infiltration hémorragique. Le foie est atrophié avec congestion marquée. Le pancréas est normal, congestionné ou atrophié, avec îlots de LANGERHANS normaux.

* * *

Ainsi, nous voyons que la carence en vitamines B₂ et B₃ détermine un état de dénutrition grave se manifestant par un ensemble de troubles traduisant une déficience profonde des différents métabolismes, avec prédominance pour le métabolisme hydrocarboné.

L'abaissement du quotient respiratoire, la diminution de la production de chaleur, l'augmentation du rapport C/N urinaire faisaient déjà prévoir un défaut de combustion des glucides que démontre encore le taux constamment élevé de la glycémie dans l'avitaminose.

L'étude des symptômes de l'avitaminose B nous a donc conduits aux mêmes conclusions que l'exa-

men des facteurs influant sur la précocité des accidents de carence, à savoir le rôle important des vitamines B dans le métabolisme des glucides.

*
* * *

MÉCANISME D'ACTION DES VITAMINES B DANS L'ORGANISME.

Est-il possible de concevoir la manière dont la privation de facteur B entraîne les troubles de carence et inversement de quelle manière agit le facteur B dans l'économie, et quel est son rôle ?

Dé nombreuses hypothèses ont été formulées à ce sujet.

1^o *La vitamine B agit-elle comme un ferment ou un co-ferment ?*

Il ne le semble pas, et M^{me} RANDOIN fait remarquer que, si cela était, la vitamine devrait agir par sa seule présence, sans que la masse intervienne : or, on sait l'existence d'un rapport quantitatif entre le besoin de facteur B et les glucides ingérés.

Les propriétés physico-chimiques des vitamines B, en particulier leur résistance à la chaleur, ne sont pas celles des ferments en général. Enfin on ne peut reproduire *in vitro* d'action fermentaire des vitamines B.

2^o *La vitamine B a-t-elle une action directe sur les sécrétions ?*

M^{me} DANISZ-MICHEL et KOSKOWSKY ont montré qu'en l'absence de facteur B la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine était diminuée.

VOEGLIN et MYERS, avec un extrait de muqueuse duodénale de chat carencé, ne constatent aucune action sur la sécrétion pancréatique et biliaire, alors qu'avec un extrait de muqueuse duodénale de chat normal, ils constatent une action marquée sur les sécrétions. Ces observations semblent prouver que la production de sécrétine serait diminuée chez les animaux carencés. La sécrétine, entre les mains des mêmes auteurs, a une action favorable sur les animaux carencés, et VOEGLIN et MYERS attribuent aux vitamines B des propriétés excito-sécrétoires.

D'autre part, BREAUDAT, avec DENIER et avec LALUNG-BONNAIRE, emploie avec succès la sécrétine dans le traitement du bériberi humain et prépare à partir du son de riz une sécrétine active.

Enfin les extraits de levure ont pour UHLMAN, VOEGLIN, SULLIVAN et MYERS, une action excitante sur les sécrétions salivaire, gastrique, biliaire et pancréatique.

Cependant d'autres auteurs n'obtiennent pas d'effet spécifique sur les sécrétions avec des extraits par ailleurs très actifs (ANREP et DRUMMOND, COWGILL, JANSEN) et MIYADÈRE constate, par ingestion d'alcool éthylique, une sécrétion gastrique normale chez le chien carencé porteur d'une fistule de PAWLOW.

L'action directe de la vitamine B sur les sécrétions n'est donc pas démontrée.

3° Il ne semble pas non plus que la vitamine B soit *un aliment propre* du tissu nerveux (FRASER et STANTON, GRIJNS) ou du tissu lymphoïde (CRAMER).

4^o C'est pourquoi M^{me} RANDOIN et SIMONNET, considérant qu'en l'absence de facteur B, les glucides ne comptent plus comme source d'énergie et que les lipides au contraire se comportent comme des aliments plus facilement utilisables par l'organisme carencé, admettent que *le facteur B intervient dans le métabolisme spécial des glucides*. En son absence, ceux-ci ne sont plus utilisés ; il se produit alors une acidose menaçante et une accumulation de produits toxiques, déclanchant à un moment donné une crise nerveuse, par un mécanisme comparable à celui qui donne naissance au coma diabétique.

Quant au mécanisme de l'action des vitamines B sur le métabolisme hydrocarboné, sur l'utilisation des glucides, on en est encore réduit aux hypothèses. Il semble toutefois que la privation de vitamines B empêche l'organisme d'effectuer normalement les oxydations intra-tissulaires.

*
* *

CONCLUSIONS.

En résumé, la carence en facteurs B se traduit par une diminution des oxydations, une déficience marquée des métabolismes énergétique, azoté et surtout hydrocarboné, réalisant un état de dénutrition grave.

L'influence de l'alimentation, et surtout des hydrates de carbone ingérés, sur l'évolution des troubles est particulièrement nette et a permis de conclure

à l'existence d'un rapport nécessaire entre le besoin de facteur B et les glucides ingérés.

Ces faits nous amènent à cette conclusion que les vitamines B jouent dans l'assimilation en général, et en particulier dans l'utilisation des glucides, un rôle prépondérant qui ne saurait être actuellement mis en doute.

*
* *

B. — ÉTUDE DE L'HYPERVITAMINOSE

Toutes les recherches que nous venons de rappeler ont démontré le rôle des vitamines B dans le métabolisme hydrocarboné par l'étude des troubles que provoque leur carence. Mais le problème pouvait être abordé inversement par l'étude des effets d'un apport supplémentaire de vitamines B à un animal normal. Que deviendrait dans ces conditions le métabolisme hydrocarboné de cet animal ? Les recherches faites dans ce sens permettraient-elles d'arriver aux mêmes conclusions ? Tel est le problème que nous nous sommes posé.

*
* *

INFLUENCE DES VITAMINES B SUR LA RÉSERVE GLYCOGÉNIQUE DU FOIE ET SA TENEUR EN GLUTATHION.

Il nous a semblé qu'il pourrait être intéressant, pour résoudre ce problème, d'étudier l'effet des vitamines B sur la réserve glycogénique du foie et sa teneur en glutathion.

*
* *

MILLS, en 1928, avait déjà étudié l'effet d'un extrait acido-alcoolique de plantes riches en vitamines B sur la réserve glycogénique du foie des lapins.

Il nourrit sept lapins adolescents avec des fèves noires et des légumes verts variés. Ce régime, fixe dans sa composition, est variable dans sa quantité suivant l'appétit des animaux : (l'auteur note d'ailleurs que les lapins recevant la vitamine se portent mieux et mangent plus que les autres).

Quatre des lapins servent de témoins et sont sacrifiés au bout de quinze jours. Les trois autres reçoivent 2 centimètres cubes d'extrait vitaminé par la bouche pendant quinze jours puis la même dose (neutralisée et évaporée) en injection sous-cutanée pendant huit jours. Ils sont ensuite sacrifiés et le glycogène est dosé dans leur foie suivant la méthode de PFLÜGER.

Dans le foie de deux des lapins témoins, MILLS ne trouve pas de glycogène, et explique cette absence par la présence de kystes d'échinocoques. Les deux autres lapins ont respectivement 1,40 et 0,63 % de glycogène hépatique.

Les lapins vitaminés ont 2,98, 3,04 et 2,52 % de glycogène hépatique.

L'auteur conclut donc à une augmentation du glycogène hépatique par le traitement vitaminé, et pense que celui-ci n'agit pas directement sur la réserve glycogénique, à la manière de l'insuline, mais secondairement à une action pancréatique.

Nous avons pensé cependant que ces expériences

demandaient à être confirmées. En effet, les chiffres de glycogène hépatique trouvés par MILLS pour les lapins témoins sont très bas, et une moyenne portant sur deux chiffres seulement n'est pas suffisante pour permettre de se faire une opinion. D'autre part les lapins témoins ont été nourris pendant quinze jours, les autres pendant trois semaines, ce qui rend la comparaison difficile. Enfin les lapins vitaminés, de l'aveu même de l'auteur, mangeaient plus que les autres et l'alimentation aux fèves noires constitue par elle-même un régime glycogénétique.

C'est pourquoi nous avons cru utile de reprendre les expériences de MILLS dans des conditions de précision qui sont, croyons-nous, aussi rigoureuses que possible ; nos résultats ont pleinement confirmé les conclusions de MILLS, quant à l'action des vitamines B sur la réserve glycogénique du foie.

*
* * *

Tout d'abord se posait une question liminaire qui doit nous arrêter quelques instants : quelle méthode devons-nous employer pour effectuer le dosage du glycogène dans le foie des lapins ?

*
* * *

ÉTUDE DES TECHNIQUES DE DOSAGE DU GLYCOGÈNE HÉPATIQUE

En effet la détermination du glycogène hépatique ou musculaire comporte des difficultés. Ce corps est extrêmement labile : il s'hydrolyse très rapidement

in situ après la mort. Aussi la condition primordiale et essentielle est-elle de traiter le plus rapidement possible l'organe prélevé immédiatement après le sacrifice de l'animal. A cet effet, après avoir pesé l'échantillon sur lequel on veut travailler, on le coupe rapidement en petits morceaux sans chercher à le broyer complètement, et on le met au contact d'un réactif approprié. SAHYUN même congèle le foie dans l'air liquide aussitôt après le sacrifice.

*
* * *

Principes généraux des méthodes

Lorsqu'on passe en revue les différentes techniques de dosage du glycogène du foie, on se trouve en présence d'une série de méthodes où chaque auteur a apporté sa contribution personnelle pour obtenir des rendements meilleurs et diminuer la durée des manipulations. Ces méthodes peuvent se rapporter à deux types.

1) On peut, comme l'indique BIERRY, dissoudre les tissus dans un alcalin fort tel que la potasse, et, immédiatement après, sans isoler le glycogène, effectuer une hydrolyse acide et titrer le sucre réducteur après défécation.

2) Mais la majorité des auteurs s'accordent à employer des méthodes basées sur le procédé décrit autrefois par PFLÜGER, plus ou moins modifié ou amélioré par chacun d'eux. Le principe consiste à extraire le glycogène de l'organe, le précipiter

par des réactifs appropriés pour l'isoler, le purifier et le doser, soit par pesée, soit après transformation en glucose.

Lorsqu'on doit effectuer en série des dosages de glycogène hépatique, il faut avoir à sa disposition une méthode qui apporte le maximum de rendement, sans que la manipulation en soit cependant trop longue : tel est le problème qui se présente à nous.

* * *

Les diverses techniques

1) BIERRY en 1912, a proposé une technique consistant à solubiliser le foie dans une solution de potasse à 35 % portée à l'autoclave à 120° pendant une demi-heure, puis, sans isolement préalable, à hydrolyser à l'autoclave à 120° le glycogène par l'acide chlorhydrique à 2,2 %. Suivant BIERRY le traitement par la potasse à 120°, tout en respectant le glycogène, détruit les matières réductrices ou susceptible de le devenir après hydrolyse acide, telles que le glucose, le maltose, les dextrines, les jecorines, et les composés glycuroniques. Nous nous sommes assuré que les dextrines, les polysaccharides, le glucose sont bien détruits dans ces conditions.

Si certaines phases des manipulations de cette technique sont vraiment courtes, il en est par contre une plus longue : la défécation au réactif de PATEIN. Celle-ci, réalisée dans les conditions habituelles, exige des quantités importantes de solutions défé-

quantés, et les masses de précipités sont telles qu'elles prolongent considérablement les temps de filtration des liquides à étudier.

Après avoir réalisé par cette méthode plusieurs dosages sur différents échantillons d'une même provenance hépatique, nous avons constaté des écarts qui nous ont peu engagé à en poursuivre l'application.

Aussi croyons-nous qu'il est fondamental, pour doser le glycogène, de l'isoler des nombreuses substances réductrices ou autres, en présence desquelles il se trouve, même après une lyse alcaline du tissu, et de le purifier ensuite en vue du dosage.

2) Nous préférons donc nous rallier au principe de PFLÜGER et, comme la majorité des auteurs, passer par les 6 étapes suivantes :

- A. — Traitement du tissu.
- B. — Précipitation du glycogène.
- C. — Purification du glycogène.
- D. — Hydrolyse du glycogène.
- E. — Défécation.
- F. — Dosage du glucose réducteur.

A) TRAITEMENT DU TISSU

BRUCKE, PETREE et ALSBERG extraient le glycogène du foie par ébullition dans l'eau, et expressions et lavages répétés du tissu. GARNIER et LAMBERT, SAHYUN et ALSBERG traitent le foie par l'acide trichloracétique à 3 ou 4 %, mais la plupart emploient des solutions de potasse plus ou moins concentrées,

en général à 60 % (PFLÜGER, OSTERBERG, SAHYUN, G. BERTRAND).

Nous pensons que l'épuisement du tissu hépatique par l'eau est d'un rendement insuffisant. L'acide trichloracétique est peu recommandable, des pertes pouvant se produire du fait qu'une partie du glycogène, substance colloïdale, est entraînée lorsqu'on se débarrasse des albumines.

L'emploi d'une solution de potasse au bain-marie bouillant demande un temps assez long, alors qu'avec une solution de potasse à 60 % et à l'ébullition, on obtient une destruction complète de 25 grammes de foie en moins d'une demi-heure.

B) PRÉCIPITATION DU GLYCOGÈNE

Des solutions aqueuse, acide, ou potassique de glycogène résultant des différents traitements rappelés ci-dessus, on précipite le glycogène par l'alcool à 96°, employé seul ou en présence d'un électrolyte qui facilite cette précipitation, que ce soit l'acétate d'ammonium employé par PETREE et ALSBERG et par SAHYUN et ALSBERG, ou le sulfate de sodium suivant OSTERBERG ou encore l'iodure de potassium préconisé par PFLÜGER et G. BERTRAND, mais dans tous les cas la précipitation est très lente et pour être complète demande souvent 12 à 15 heures. SAHYUN précipite son glycogène en présence de charbon animal sur lequel il s'adsorbe rapidement.

Dans un travail récent BANCROFT et FRY ont étu-

dié l'adsorption du glycogène sur le charbon et son hydrolyse en présence de celui-ci. Il est nécessaire de connaître le point de saturation du charbon employé vis-à-vis du glycogène, et de l'en séparer complètement, car l'hydrolyse est toujours très incomplète en présence du charbon sur lequel s'adsorbe d'ailleurs aussi du glucose formé.

Enfin, signalons que C. CORI et G. CORI chauffent leur solution potassique après addition d'alcool en vue d'obtenir une précipitation immédiate et adhérent à la surface du verre, ce qui permet une décantation plus rapide.

C) PURIFICATION DU GLYCOGÈNE

Quelques auteurs ont préféré se débarrasser des albumines avant de précipiter le glycogène, et emploient à cet effet le biiodure de mercure (BRUCKE) ou l'acide picrique (PETREE et ALSBERG). Ces procédés peuvent entraîner des pertes de glycogène au cours des opérations de filtration.

Il vaut mieux, à notre avis, purifier le glycogène après sa précipitation. Dans ce but, on peut laver le précipité dans des alcools de concentrations variées : à 66 % (PFLÜGER), 60 % (GARNIER et LAMBERT), 70 % (OSTERBERG), ou reprendre d'abord par l'eau et reprécipiter plusieurs fois par l'alcool à 96° avant le lavage (BRUCKE, SAHYUN et ALSBERG, PETREE et ALSBERG, G. BERTRAND). Quelques auteurs terminent en lavant à l'éther (BRUCKE, GARNIER et LAMBERT, PETREE et ALSBERG, OSTERBERG).

D) HYDROLYSE DU GLYCOGÈNE

Quand le précipité est purifié, on en fait une hydrolyse dans l'acide chlorhydrique à 2,2 %, au bain-marie bouillant pendant 3 heures, ou par ébullition dans l'acide chlorhydrique au 1/20 pendant une demi-heure (BERTRAND), mais dans ce dernier cas l'hydrolyse ne nous a pas semblé être complète.

SAHYUN remplace l'acide chlorhydrique à 2,2 % par l'acide sulfurique 2 N qui donnerait une hydrolyse plus rapide (2 heures).

E) DÉFÉCATION

La solution de glucose résultant de l'hydrolyse acide du glycogène contient encore des traces de substances réductrices autres que le glucose, dont on n'a pu débarrasser le glycogène au cours de sa purification, et notamment une petite quantité de composés sulfhydrylés.

Une défécation préalable est donc nécessaire ; elle n'apporte jamais de très gros précipités, et de ce fait n'exige pas l'emploi d'une grande quantité de solution déféquante.

L'acide tungstique (tungstate de soude et acide sulfurique) est à rejeter car il n'élimine pas les traces de composés sulfhydrylés.

Parmi les solutions déféquantes de sels de mercure, nous donnons la préférence à la solution de sulfate de mercure telle que G. BERTRAND la recommande dans son traité, plutôt qu'à celle d'azotate de mercure (PATEIN) beaucoup plus délicate à manier.

Enfin on peut effectuer la défécation au sous-acétate basique de plomb. Mais dans tous les cas, qu'il s'agisse du plomb ou du mercure, il est essentiel de se débarrasser des dernières traces de ces deux métaux si l'on veut effectuer un dosage suivant la technique de G. BERTRAND.

F) DOSAGE DU SUCRE D'HYDROLYSE

Les auteurs américains estiment le sucre réducteur suivant la technique de FOLIN et WU. Nous rappellerons ici pour mémoire les nombreuses critiques de cette méthode qui repose sur la colorimétrie, et qui donne toujours des résultats incertains. FLEURY a montré en effet qu'il n'y avait pas toujours proportionnalité entre l'intensité de la coloration bleue et celle du sucre présent. Nous pensons que la technique de HAGEDORN et JENSEN employée aussi par quelques auteurs américains est en tous points préférable à celle de FOLIN et WU. Mais ces micro-méthodes doivent être, à notre avis, remplacées par celle de G. BERTRAND sur le filtrat de défécation au sulfate de mercure, universellement admise et reconnue aujourd'hui comme la plus précise.

L'étude des différentes techniques de dosage du glycogène du foie que nous venons de rappeler rapidement, et que nous avons résumées dans le tableau I, nous a conduit à rechercher une méthode plus rapide permettant de faire des dosages en séries en vue de l'expérimentation sur l'animal.

TABLEAU I. — *Résumé comparatif*

	BIERRY	BRUCKE	PETREE et ALSBERG	GARNIER et LAMBERT
TRAITEMENT DU TISSU	KOH à 35 % à l'autoclave à 120° 1/2 heure	Eau bouillante puis HgI ² pour désalbuminer	Eau bouillante puis acide picrique pour désalbuminer	Acide trichloracétique à 4 %
PRÉCIPITATION DU GLYCOGÈNE		Alcool à 96°	Alcool à 96°	Alcool à 96°
ÉLECTROLYTE EMPLOYÉ			Acétate d'ammonium	
PURIFICATION DU GLYCOGÈNE		Eau Alcool à 96° Alcool à 66 % Alcool à 96° Éther	Alcool à 60° Eau Alcool à 95° Éther	Alcool à 60° Alcool à 96° Éther
HYDROLYSE DU GLYCOGÈNE	HCl à 2,2 % à l'autoclave à 120° 1/2 heure			
DÉFÉCATION	Réactif de Patein			
ESTIMATION DU GLYCOGÈNE	par dosage du glucose d'hydrolyse suivant G. Bertrand	par pesée après dessiccation sur SO ⁴ H ²	par pesée après dessiccation sur CaCl ²	par pesée après dessiccation

es différentes méthodes.

SAHYUN et ALSBERG	OSTERBERG	SAHYUN	PFLÜGER	G. BERTRAND
Acide trichloro- acétique à 3 %	KOH à 60 % au bain-marie	Air liquide KOH à 60 % au bain-marie 40' en agitant	KOH à 60 % au bain-marie 3 heures	KOH à 60 % à l'ébullition 45'
Alcool à 96°	Alcool à 96°	Alcool à 96°	Alcool à 96°	Alcool à 96°
Acétate d'ammonium	Sulfate de soude	Charbon activé	Iodure de potassium	Iodure de potassium
Eau Alcool à 95° Alcool absolu	Alcool à 70° Alcool à 95° Éther		Alcool à 96° Alcool à 66 %	Eau Alcools de différents titres
	HCl à 2,2 % au bain-marie 3 heures	SO ⁴ H ² 2N au bain-marie 2 heures	HCl à 2,2 % au bain-marie 3 heures	HCl à 2,2 % au bain-marie 3 heures ou HCl à 1/20 1/2 heure à l'ébullition
			Réactif de Patein	Sulfate de Mercure
par pesée après dessiccation	par dosage du sucre d'hydrolyse suivant Folin et Wu	par dosage du sucre d'hydrolyse suivant Folin et Wu	par dosage du sucre d'hydrolyse après défécation	par dosage du sucre d'hydrolyse suivant G. Bertrand

Principe de notre technique

Nous réalisons la désagrégation du tissu hépatique dans une solution de potasse bouillante et nous précipitons le glycogène par l'alcool en présence d'un excès d'iodure alcalin.

Mais, et c'est là la modification capitale que nous apportons, nous opérons cette précipitation en milieu franchement acide. On obtient de cette façon la précipitation très rapide d'une masse constituée par du glycogène, quelques impuretés et un excès d'iodure et de sels alcalins qui se rassemble au fond du verre. De plus, la précipitation est d'emblée complète, et nous nous sommes assuré que dans le liquide surnageant plus rien ne précipitait, quel que soit le temps pendant lequel on le laissait reposer, que l'on se replace en milieu neutre ou alcalin (pour éviter l'hydrolyse à froid) ou que l'on reste en milieu acide. On lave alors le précipité à l'alcool fort, on dissout l'iodure et les chlorures alcalins dans un alcool de titre défini. Le précipité de glycogène se rassemble au fond du verre. On le centrifuge, on le lave, on l'hydrolyse et on le titre en glucose après défécation au sulfate de mercure.

Détail de notre technique

Nous pesons 20 grammes de foie prélevé immédiatement après le sacrifice de l'animal, condition essentielle, répétons-le, et nous les coupons rapidement en petits morceaux dans un gobelet de verre

contenant 30 grammes de potasse dissous dans 20 cm³ d'eau distillée.

On repère le volume du mélange et on chauffe à l'ébullition pendant 45 à 50 minutes en remplaçant l'eau qui s'évapore. Après refroidissement, on verse dans une éprouvette graduée et l'on complète à 200 cm³ par exemple avec de l'eau distillée.

On prélève alors 50 cm³ de ce liquide, ce qui correspond à 5 grammes de foie, que l'on porte dans un grand verre à pied. On y dissout 15 grammes d'iodure de potassium, on ajoute 150 à 200 cm³ d'alcool à 96°, quelques gouttes d'indicateur (solution de phénol-sulfone-phtaléine) et de l'acide chlorhydrique pur goutte à goutte jusqu'à réaction franchement acide. On constate alors la formation d'un précipité brutal qui tombe rapidement au fond du verre. On ajoute un excès d'acide jusqu'à ce que la précipitation soit complète. Dans ce milieu alcoolique très acide la totalité du glycogène est précipitée avec quelques impuretés, d'abondants cristaux d'iodure de potassium et des chlorures alcalins. On décante le liquide surnageant sur un tube de BERTRAND garni d'amiante et mis en relation avec la trompe à eau.

Le dépôt restant dans le verre est lavé largement par décantation avec de l'alcool à 96°, de façon à enlever la plus grande partie de l'iode mis en liberté par l'acidité du milieu et des impuretés solubles. L'alcool de lavage est versé sur le filtre d'amiante.

Puis, le précipité restant dans le verre et celui

recueilli sur l'amiante sont lavés avec de l'alcool à 66 % jusqu'à disparition de l'iodure.

Le précipité qui reste dans le verre est alors séparé par centrifugation et le liquide surnageant versé sur l'amiante. Le précipité recueilli dans le tube à centrifuger est dissous dans l'acide chlorhydrique à 2,2 %, ainsi que celui restant sur l'amiante. Les liqueurs chlorhydriques sont réunies et hydrolysées 3 heures au bain-marie bouillant.

Après refroidissement, on complète à 100 centimètres cubes par exemple, avec de l'eau. Cette solution contient le glycogène hydrolysé en glucose de 5 grammes de foie, et de petites quantités de substances perturbatrices de la réduction dont il importe de se débarrasser par une défécation préalable.

Dans ce but, on peut employer soit la solution de sulfate de mercure, recommandée par G. BERTRAND, en prenant toutes les précautions nécessaires pour éliminer les dernières traces de mercure qui troubleraient le dosage, ou bien on peut déféquer avec une solution de sous-acétate basique de plomb, en ayant soin de se débarrasser complètement du plomb par contact avec une quantité convenable de cristaux de sulfate de soude.

En ce qui concerne la défécation au mercure nous nous conformons strictement aux recommandations de G. BERTRAND.

La défécation au sous-acétate de plomb est plus rapide et voici comment nous la pratiquons :

On prélève 40 centimètres cubes de liquide sucré,

correspondant au glycogène contenu dans 2 grammes de foie. On neutralise en présence de phénol-sulfone-phtaléine. On ajoute 2 centimètres cubes de solution de sous-acétate basique de plomb du Codex. Il y a formation d'un précipité abondant de chlorure de plomb en même temps que l'on précipite les substances perturbatrices. On ajoute par pincée du sulfate de soude en poudre jusqu'à saturation. On note le volume, on en filtre la moitié (qui correspond au glycogène de 1 gramme de foie). On réacidifie légèrement à l'acide acétique et l'on précipite ainsi les dernières traces de plomb qui auraient échappé à l'action du sulfate de soude. On centrifuge et la totalité du liquide est employée pour le dosage du sucre suivant la technique de G. BERTRAND.

Nous avons étudié comparativement ces deux modes de défécation. Les chiffres de sucre réducteur obtenus après défécation au sous-acétate de plomb sont voisins de ceux fournis par la défécation mercurielle, tantôt inférieurs, tantôt égaux, tantôt supérieurs à ceux-ci. Les pourcentages maxima d'écart entre les chiffres trouvés après l'une et l'autre de ces défécations ont été, par rapport à la défécation mercurielle, de $+ 5,52\%$ à $- 5,73\%$ avec une moyenne de $- 1\%$. Nous donnons ces résultats dans le tableau II.

La défécation permet d'éliminer une certaine quantité de substances réductrices qui ne proviennent pas de l'hydrolyse du glycogène. Sur les échantillons des foies de 17 lapins sacrifiés en cours d'expérience,

TABLEAU II. — *Valeur comparée des défécations au sous-acétate de plomb et au sulfate de mercure.*

Résultats obtenus après défécation		Erreur rapportée à la défécation au sulfate de mercure
au sous-acétate de plomb	au sulfate de mercure	
4,20	3,98	+ 5,52 %
0,63	0,63	0
8,85	8,49	+ 4,24 %
1,53	1,62	— 5,55 %
9,64	9,64	0
2,54	2,64	— 3,78 %
1,48	1,57	— 5,73 %
3,56	3,66	— 2,73 %
Moyenne		— 1 %

la proportion moyenne de ces substances réductrices, exprimées en glucose, a été trouvée de 19,58 % des substances réductrices totales titrables après hydrolyse chlorhydrique : le détail de ces essais est reproduit dans le tableau III dans lequel tous les résultats sont exprimés en grammes de glucose.

Cette proportion assez faible de 19,58 % prouve qu'il n'y a pas dans le liquide d'hydrolyse du glycogène, une quantité considérable de substances réductrices autres que du glucose. Or, dans le premier

TABLEAU III. — *Proportion de substances réductrices autres que le glucose provenant de l'hydrolyse du glycogène.*

Substances réductrices totales pour 100 gr. de foie	Glycogène pour 100 gr. de foie	Substances réductrices autres que le glucose provenant de l'hydrolyse du glycogène	
		pour 100 gr. de foie	pour 100 gr. de substances réductrices totales
5,67	4,29	1,38	24,24
7	6,09	0,91	13
0,79	0,67	0,12	15,32
5,34	5,07	0,27	5,05
10,56	9,16	1,40	13,25
5,34	5,12	0,22	4,12
2,05	1,75	0,30	14,63
11,51	10,40	1,11	9,64
3,09	2,48	0,61	19,74
3,27	2,39	0,88	26,91
5,88	5,14	0,74	12,58
2,94	2,48	0,46	15,64
2,29	1,79	0,50	21,83
2,49	1,69	0,80	32,12
4,89	3,93	0,96	19,63
1,60	0,56	1,04	65*
2,89	2,31	0,58	20,07
Moy. 4,56	3,72	0,72	19,58

* Il s'agit dans ce cas d'un lapin présentant de la coccidiose hépatique : il avait un chiffre de glycogène hépatique très bas ; par contre la proportion de substances réductrices, autres que le glucose provenant de l'hydrolyse du glycogène était très élevée par rapport aux substances réductrices totales.

N.-B. Tous les chiffres de ce tableau sont exprimés en glucose.

temps de chauffage du foie en milieu très alcalin, on détruit le glucose et les dextrines préexistant dans le foie ; on hydrolyse et on dégrade une masse considérable de corps azotés complexes non précipitables par l'alcool en présence d'iodure de potassium, en sorte que ces substances sont éliminées au cours des opérations d'isolement du glycogène. On peut donc admettre que les substances réductrices restant après défécation proviennent bien en totalité de l'hydrolyse du glycogène.

La durée totale des manipulations, depuis le sacrifice de l'animal jusqu'à l'obtention du poids de glycogène, est d'environ 6 heures.

Nous avons essayé notre méthode sur des échantillons de différents poids connus de glycogène purifié par nos soins : le rendement est de 94,14 % (voir tableau IV).

TABLEAU IV. — *Etude du rendement de la méthode.*

Glycogène employé	Glycogène retrouvé	Rendement.
0,807	0,757	93,80 %
0,810	0,764	94,32 %
0,814	0,769	94,47 %
0,829	0,779	93,96 %
Moyenne		94,14 %

Nous avons, dans le foie de 6 lapins, dosé les sucres

réducteurs totaux en traitant directement le foie par de l'acide chlorhydrique à 2,2 % pendant 3 heures au bain-marie bouillant, et nous avons comparé les résultats exprimés en glycogène avec les chiffres de glycogène obtenus en traitant des échantillons des mêmes foies selon notre méthode. La proportion moyenne de substances réductrices hydrolysées ainsi sans être du glycogène est de 29,56 % (tableau V).

TABLEAU V. — *Proportion dans le foie de substances directement hydrolysables qui ne sont pas du glycogène.*

Sucres réducteurs totaux du foie (exprimés en glycogène)	Glycogène	Substances hydrolysables du foie autres que le glycogène.
2,27	1,62	28,63 %
2,78	2,30	17,26 %
2,08	1,66	20,19 %
5	3,66	26,80 %
0,88	0,52	40,91 %
3,81	2,15	43,57 %
Moyenne		29,56 %

★
* *

RECHERCHES PERSONNELLES SUR L'INFLUENCE DES VITAMINES B SUR LA RÉSERVE GLYCOGÉNIQUE DU FOIE DES LAPINS ET SA TENEUR EN GLUTATHION.

Après étude des différentes techniques de dosage du glycogène hépatique, nous venons de décrire la méthode à laquelle nous nous sommes arrêté. C'est celle qui nous a servi dans les recherches que nous avons effectuées sur l'influence des vitamines B sur la réserve glycogénique du foie des lapins. Voici le détail de nos expériences :

Nous nous sommes servi d'un groupe de 16 lapins de même race, dont nous avons fait deux lots : l'un (10 lapins) recevant de la vitamine B, l'autre (6 lapins) servant de témoin.

Tous ces lapins ont reçu une alimentation identique composée de 750 grammes de légumes verts, de 150 grammes de son et de 100 grammes de croûtes de pain par jour et par animal. Ils ont été sacrifiés dans les mêmes conditions et à la même heure, le matin à jeun, afin d'éviter les écarts pouvant survenir en période digestive.

La source de vitamines B dont nous nous sommes servi est ce produit végétal préparé par M. DJELATIDES, dont nous avons donné plus haut la composition et la teneur en vitamines B (1).

Ces vitamines ont été données *per os* aux lapins,

(1) Voir Introduction.

mélangées au son alimentaire, à la dose de 15 grammes par jour et par animal.

Les animaux ont été sacrifiés après environ un mois de traitement, et leur glycogène hépatique dosé par la méthode dont nous avons donné ci-dessus le détail. Nous avons également dosé, dans le foie de ces animaux, le glutathion par la méthode de Mme RANDOIN et FABRE. Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans les tableaux VI et VII, et exprimés en grammes.

TABLEAU VI. — *Lapins témoins.*

Poids		Glycogène		Glutathion	
du Lapin	du Foie	pour 100 gr. de Foie	total.	pour 100 gr. de Foie	total
1.555	58	2,30	1,33	0,262	0,152
1.830	58	2,22	1,28	0,285	0,165
1.325	49	2,64	1,29	0,265	0,130
1.800	60	1,57	0,94	0,250	0,150
2.225	94	3,66	3,44	0,250	0,235
2.680	89	0,52	0,46	0,180	0,160

Les lapins témoins nous ont fourni 8 gr. 74 de glycogène total, pour 408 grammes de foie, c'est-à-dire en moyenne 2 gr. 14 de glycogène pour 100 grammes de foie.

TABLEAU VII. — *Lapins vitaminés*

Poids		Glycogène		Glutathion	
du Lapin	du Foie	pour 100 gr. de Foie	total.	pour 100 gr. de Foie	total
2.175	77	4,70	3,62	0,375	0,289
2.495	127	8,49	10,78	0,325	0,413
2.500	86	1,62	1,39	0,212	0,183
2.080	69	4,75	3,28	0,455	0,314
2.255	89	9,64	8,58	0,425	0,378
1.805	73	4,77	3,48	0,350	0,255
1.925	58	1,66	0,96	0,250	0,145
2.680	80	2,15	1,72	0,170	0,136
1.775	63	5,65	3,56	0,325	0,205
2.350	85	3,98	3,38	0,287	0,244

Pour les lapins soumis au traitement vitaminique, nous avons trouvé 40 gr. 75 de glycogène dans 807 grammes de foie, soit une moyenne de 5 gr. 05 de glycogène pour 100 grammes de foie.

L'augmentation de la teneur en glycogène du foie sous l'effet du traitement par les vitamines B pendant un mois environ est donc de 140 %.

Quant au glutathion, les lapins témoins nous en ont donné 0 gr. 992 pour 408 grammes de foie, soit

0 gr. 243 pour 100 grammes de foie en moyenne, tandis que, après traitement de vitaminique, nous en trouvons 2 gr. 562 pour 807 grammes de foie, soit 0 gr. 317 pour 100 grammes de foie. L'augmentation est de 30,5 %.

Signalons que trois de nos lapins présentaient des kystes de coccidies dans le foie. L'un de ceux-ci est un de nos témoins et avait 0 gr. 52 % de glycogène hépatique. Les deux autres, qui avaient été traités par les vitamines avaient 1 gr. 62 et 1 gr. 66 % de glycogène. Ainsi donc, même dans le cas de foies malades, l'augmentation du glycogène par les vitamines est restée du même ordre de grandeur.

*
* *

CONCLUSIONS

L'étude de l'avitaminose B nous a permis d'affirmer l'importance du rôle que jouent les vitamines B dans le métabolisme des glucides.

L'hypervitaminose B fournit des résultats concordants, et les recherches que nous avons effectuées sur les lapins autorisent à conclure que :

Les vitamines B jouent un rôle important dans le métabolisme hydrocarboné,
favorisent la glycogénèse,
et augmentent la teneur du foie en composés oxydo-réducteurs.

III. — EMPLOI DES VITAMINES B DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Nous venons de voir que, de toutes les expériences que nous avons relatées, expériences portant sur la carence en vitamines B et sur l'hypervitaminose B, se dégage la notion de l'importance du rôle des vitamines B dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Lorsque, dans une ration alimentaire, les vitamines B font défaut, il se produit, dans l'organisme qui en est privé, des troubles du métabolisme hydrocarboné analogues à ceux que l'on voit dans le diabète. Ainsi naît dans l'esprit des biologistes l'idée d'un rapport entre la carence en vitamines B et le diabète d'une part, entre les vitamines B et l'insuline de l'autre.

*
* * *

PARALLÈLE ENTRE L'AVITAMINOSE B ET LE DIABÈTE

Dans l'avitaminose B comme dans le diabète, il y a un défaut d'utilisation des glucides, de l'acétonémie, un abaissement de la réserve alcaline, de l'hyperglycémie, et l'état de dénutrition résultant de ces troubles est un symptôme commun à la carence et

au diabète. Les animaux carencés comme les diabétiques se montrent particulièrement sensibles aux infections. Il n'est pas jusqu'aux polynévrites diabétiques qui n'aient pu être comparées à la polynévrite expérimentale provoquée par la carence en vitamine B₁.

Certes, dans l'avitaminose, si le pancréas peut être congestionné ou atrophié, on n'a jamais constaté, à notre connaissance, de lésions des îlots de LANGERHANS. Mais, si nous établissons ici un parallèle entre l'avitaminose B et le diabète, il n'entre pas dans notre intention d'identifier les deux syndrômes, de leur voir une cause commune, ou de faire du diabète une maladie par carence. Il nous suffit de constater l'action favorable des vitamines B sur l'utilisation des hydrates de carbone ingérés pour penser que ces vitamines pourraient peut-être, dans une certaine mesure, apporter une aide efficace au métabolisme hydrocarboné des diabétiques.

D'ailleurs le parallèle entre l'avitaminose et le diabète peut être complété par la comparaison des effets des vitamines B et de l'insuline. On a vu en effet l'insuline exercer une action retardatrice sur l'évolution du béribéri expérimental.

Inversement, de nombreux auteurs, WINTER et SMITH, COLLIP, FUNK et CORBITT, HUTCHINSON, accordent aux extraits de levure une action hypoglycémiante aussi bien chez le sujet normal que chez le diabétique. WINTER et SMITH montrent que la préparation de levure qu'ils ont obtenue semble simi-

laire à l'insuline par ses propriétés et ses effets. Injectée à des lapins, elle donne une hypoglycémie très marquée, en tous points comparable à celle obtenue par l'injection d'insuline. Les rats à qui l'on en injecte meurent dans des convulsions semblables à celles produites par l'insuline.

C'est ainsi qu'on a pu qualifier les vitamines B d'hormone externe, d'insuline végétale et que COLLIP a pu assimiler sa « *glucokinine* » d'origine végétale à l'insuline animale.

Enfin, nous avons montré que les vitamines B, comme l'insuline, augmentent la teneur du foie en glycogène.

*
* *

TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR LES VITAMINES B.

C'est ainsi que la mise en évidence du rôle des vitamines B dans le métabolisme des glucides et la similitude d'action entre les vitamines B et l'insuline ont engagé certains auteurs à essayer le traitement du diabète par les vitamines B. LORENZINI pense que l'on peut comparer le diabétique à un sujet recevant continuellement de larges quantités de glucose à brûler et que, de ce fait, il a besoin de beaucoup de vitamines B, puisqu'on sait que le besoin de ces dernières est proportionnel à la quantité de glucides ingérés.

*
* *

EULER et SVANBERG ont constaté chez deux diabétiques une action favorable de l'extrait de levure de bière sur la glycosurie, et en ont conclu que cet extrait de levure était capable d'améliorer le métabolisme hydrocarboné chez les diabétiques.

*
* *

KLOTZ et HOPFNER ont observé chez une fillette la diminution de la glycosurie et de l'hyperglycémie à la suite de l'ingestion de 100 à 200 grammes de jus de carottes ou de 80 grammes de levure de bière. La cessation du traitement a fait reparaitre la glycosurie et l'hyperglycémie.

*
* *

DESGREZ, BIERRY et RATHERY ont, en 1923, en se basant sur l'élimination des corps acétoniques par l'urine, constaté l'action favorable des vitamines B et du lévulose qui maintiendraient l'accroissement de la tolérance donnée par l'insuline et prolongeraient l'action de l'insuline sur les corps acétoniques, permettant ainsi d'espacer les injections d'insuline et de rendre mieux opérante une même dose de cette substance.

*
* *

En 1927, ZIEGEBROTH constate que les régimes habituellement prescrits aux diabétiques sont très pauvres en vitamines, et obtient une amélioration

de leur état en introduisant dans leurs régimes des vitamines A, B et C sous forme de citrons et de fruits.

* * *

MILLS, en 1928, a étudié l'action d'un extrait acido-alcoolique de plantes riches en vitamines B sur sept cas de diabète et en a conclu à une action indiscutable sur la glycosurie et sur la glycémie de ses malades, dans 5 de ses observations. Dans une autre le malade a quitté l'hôpital au moment où le traitement semblait commencer à agir et il est difficile d'en tirer une conclusion. Dans une dernière observation enfin, MILLS pense qu'au diabète vrai était associé un diabète rénal, et estime à 6 ou 8 grammes la glycosurie due à ce diabète rénal qu'il ne peut réduire ni par l'insuline ni par les vitamines B ; les deux médicaments agissent cependant de même façon pour maintenir à ce chiffre de 6 à 8 grammes une glycosurie de 80 grammes que le malade présentait à son entrée à l'hôpital.

MILLS a montré que dans l'extrait qu'il a employé, c'étaient bien les vitamines B qui agissaient, puisque cet extrait perdait son activité après chauffage au bain-marie à 85° pendant 2 heures : les vitamines sont détruites par un tel traitement. L'auteur pense que le traitement vitaminique associé à l'insuline met le pancréas dans les meilleures conditions pour recouvrer son fonctionnement. Dans une de ses observations, il montre qu'avec 15 unités d'insuline et

15 centimètres cubes d'extrait vitaminé il obtient un meilleur résultat qu'avec 30 unités d'insuline ou avec 30 centimètres cubes d'extrait vitaminé, employés séparément.

*
* *

MELCER a traité en 1931 six diabétiques par la levure de bière à la dose de dix grammes par jour. Il a tiré de ces essais les conclusions suivantes :

1^o Les vitamines B amènent la guérison ou l'amélioration notable du diabète par la stimulation du mécanisme réglant la combustion du sucre.

2^o L'action favorable ne se limite pas à la période d'administration des vitamines B, elle persiste après la cessation du traitement.

3^o La vitaminothérapie doit durer six à huit semaines. Le traitement est parfois insuffisant quand il y a excès de transformation du glycogène en glycose, dit l'auteur, mais dans ce cas, on peut encore par les vitamines B améliorer notablement les symptômes.

En résumé, dit MELCER, le traitement par les vitamines B s'applique à tous les cas de diabète, même aux cas graves traités par l'insuline. On peut remplacer partiellement l'insuline par les vitamines B dès le début, et, à mesure que l'hyperglycémie diminue, arriver au traitement par les vitamines seules.

Il nous a semblé que ces conclusions ne devaient être acceptées qu'avec quelques réserves. Dans les observations de MELCER, il semble bien que le régime

des malades n'a pas été pesé, puis l'auteur parle de chute de la glycémie sans avoir mesuré celle-ci, en se basant seulement sur la diminution des signes cliniques de l'hyperglycémie. Enfin la glycosurie est mesurée par litre et le taux de la diurèse n'est pas indiqué ; dans ces conditions il est impossible de tirer des observations une conclusion précise.

*
* *

Encouragé par les résultats favorables annoncés par les différents auteurs, mais ne trouvant pas dans les observations une précision assez grande pour en tirer une conviction, nous avons voulu reprendre avec des méthodes plus précises les essais du traitement du diabète par les vitamines B.

Nous avons expérimenté sur douze diabétiques, tous atteints d'une forme grave de la maladie, et la réalité du diabète a été établie dans chaque cas par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de glucose.

Les vitamines B que nous avons employées sont celles qui nous avaient servi dans nos expériences sur le glycogène hépatique des lapins. Il s'agit d'une poudre d'origine végétale quatre fois plus active, à poids égal que la levure de bière sèche de bonne qualité (1).

Le régime de nos malades, établi avec soin, a été pesé exactement chaque jour ; il est resté identique durant toute la durée de l'observation.

*
* *

(1) Voir Introduction.

OBSERVATION I.

GRIN... Diabétique depuis deux ans, le malade a été soumis à un régime riche en hydrates de carbone, afin d'avoir une glycosurie suffisante pour rendre l'expérimentation plus démonstrative.

Ce régime, apportant 30 calories par kilogramme de poids corporel idéal avait la composition suivante :

Albumines	67 gr.
Graisses	136 gr.
Hydrates de carbone préformés	120 gr.
Hydrates de carbone totaux	176 gr.
Calories	2257

Pendant cette période d'expériences il n'a été fait aucune injection d'insuline.

Après une période d'observation de huit jours, durant laquelle le taux de la glycosurie moyenne a été de 28 gr. 60, le malade a pris *per os* chaque jour 15 grammes de produit vitaminé dans un demi-verre d'eau avant le repas principal. Dès le lendemain, la glycosurie a diminué.

Les glycosuries moyennes, établies par périodes de cinq jours ont été successivement de :

19 gr. 23

14 gr. 75

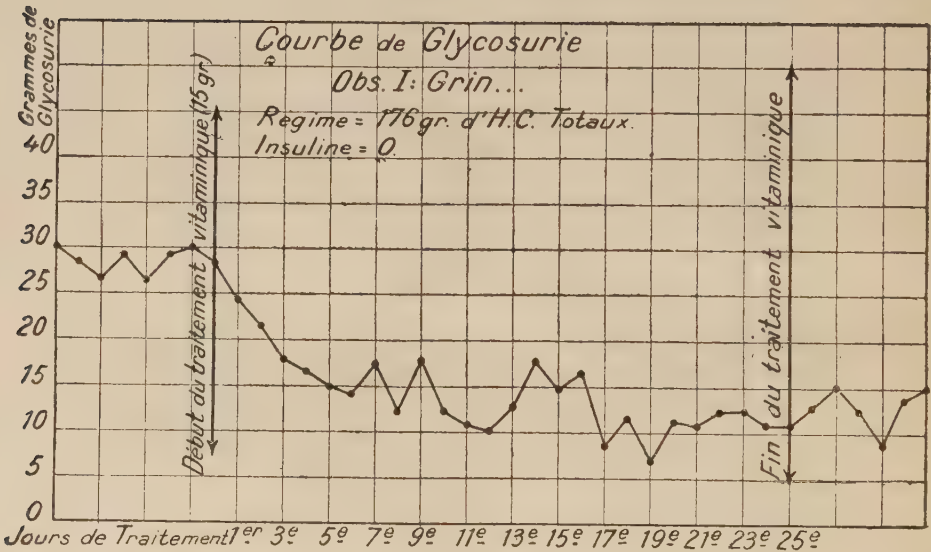
13 gr. 32

11 gr. 59

La glycosurie s'est stabilisée à ce taux et l'expérience a été interrompue après vingt-cinq jours de

traitement. La chute de la glycosurie a été de 17 grammes, malgré l'apport supplémentaire de 8 grammes d'hydrates de carbone totaux contenus dans les 15 grammes de poudre vitaminée. Nous pouvons donc dire que la tolérance s'est élevée de $17 + 8 = 25$ grammes. La chute de la glycosurie est représentée sur le tableau VIII.

TABEAU VIII



OBSERVATION II.

KER... Diabétique depuis de longues années, le malade est équilibré avec 40 unités d'insuline et un régime dont voici la composition :

Albumines	102 gr.
Graisses	159 gr.
Hydrates de carbone préformés	50 gr.
Hydrates de carbone totaux	131 gr.
Calories	2185

soit 30 calories par kilogramme de poids corporel idéal.

On abaisse lentement la dose d'insuline à 36 puis 32 enfin 30 unités.

A cette dose, la glycosurie apparait et se maintient à 10 grammes en moyenne.

A partir du 15 juillet 1932 on fait prendre au malade 15 grammes de poudre vitaminée ; la glycosurie cesse dès le lendemain. Le 18 juillet, on supprime quatre unités d'insuline ; le 20 on en supprime encore quatre : le sucre urinaire apparait pendant cinq jours puis disparaît (9 gr. 50 — 10 gr. 79 — 8 gr. 34 — 8 gr. 16 — 6 gr. 32 — 0). Le 28 on n'injecte plus que 20 unités d'insuline. A ce moment on cesse le traitement par les vitamines, le malade devant quitter Paris.

Nous avons reçu des nouvelles de ce malade qui a pu se contenter de 15 unités d'insuline jusqu'au 23 août, mais dont la glycosurie a reparu ensuite et qui a été obligé de remonter à 35 unités d'insuline pour supprimer la glycosurie.

Si l'on calcule la tolérance du sujet pour les hydrates de carbone en tenant compte de la quantité des hydrocarbonés totaux ingérés, de la glycosurie observée et du fait que chaque unité d'insuline permet l'utilisation d'environ 1 gr. 25 d'hydrates de

carbone, on en déduit que la tolérance au cours du traitement, s'était élevé de 37 grammes.

L'effet du traitement vitaminique s'est prolongé pendant 25 jours après sa cessation, sans réapparition de glycosurie.

* * *

OBSERVATION III.

SPR... Il s'agit d'une fillette de onze ans et demi dont le diabète a été découvert à la suite d'une grippe en mars 1932 ; elle présentait alors de la polyphagie, de la polydipsie, de l'amaigrissement, une polyurie de 4 litres, avec une glycosurie de 327 gr par jour et une quantité importante de corps acétoniques. A ce moment l'enfant est mise au régime (80 grammes d'hydrates de carbone préformés) et à l'insuline (40 unités). La glycosurie disparaît le 1^{er} mai, la diurèse est ramenée à 1 litre ou 1 litre et demi et le poids passe de 29 kg. 500 à 33 kg. 400. On peut alors réduire la dose d'insuline à 24 unités par jour. Cependant l'évolution du diabète continue et on doit, devant la réapparition de la glycosurie, réduire à 60 grammes la quantité des hydrates de carbone préformés ingérés, au mois de juillet.

Au mois d'octobre, avec le même régime, la glycosurie reparait et se stabilise à 20 grammes par jour en moyenne. L'enfant pèse à ce moment 35 kg. 300. Le régime apporte :

Albumines	79 gr.
Graisses	130 gr.
Hydrates de carbone préformés	62 gr.
Hydrates de carbone totaux	124 gr.
Calories	1735

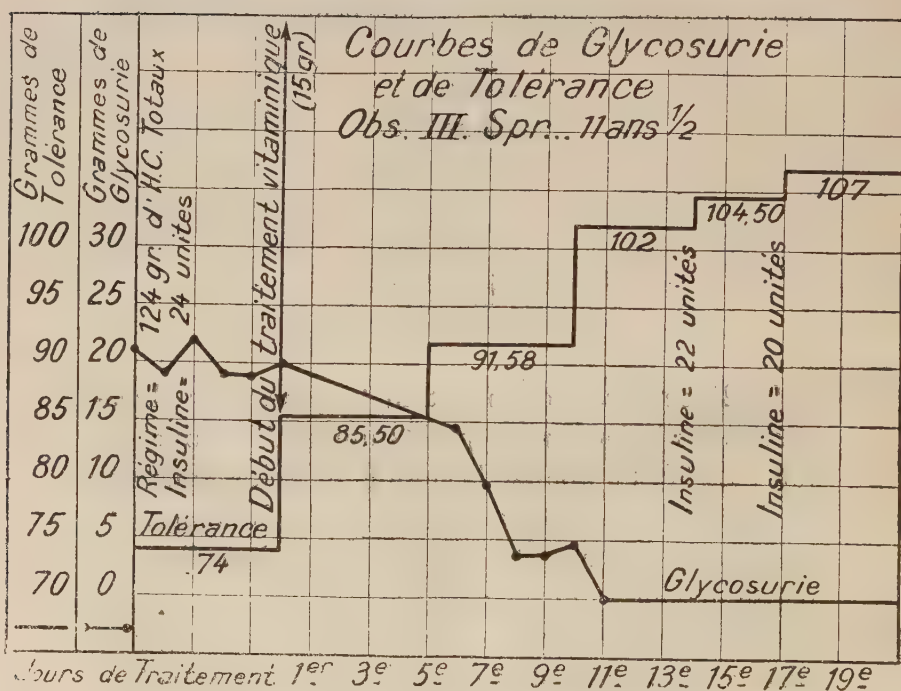
Le 11 octobre 1932, on institue la cure de vitamines B à la dose de 15 grammes par jour. Le 22 octobre, la glycosurie tombe à 0. Dans les derniers jours les taux régressifs de glycosurie ont été de :

15 gr.
14 gr. 65
9 gr. 64
3 gr. 96
3 gr. 98
4 gr. 88
0

Le 25 octobre, l'enfant étant toujours sans glycosurie, on n'injecte plus que 22 unités d'insuline par jour. Le 28, on abaisse la dose à 20 unités sans que la glycosurie reparaisse : l'enfant pèse 36 kilogs. On cesse alors l'administration des vitamines B et la petite malade retourne à l'école. Nous donnons dans le tableau IX la courbe de l'abaissement de la glycosurie et de l'augmentation de la tolérance sous l'influence des vitamines B. Cette tolérance est passée de 74 grammes à 107 grammes (en tenant compte des 8 grammes d'hydrates de carbone totaux apportés par le médicament en même temps que les vitamines). L'amélioration de la tolérance est donc de 33 grammes.

Dans la suite, la malade ne prend plus de vitamines, le sucre urinaire reparaît et on doit progressivement augmenter la dose d'insuline jusqu'à 28 unités, sans parvenir à supprimer la glycosurie qui est encore de 6 gr. 60 le 14 décembre.

TABEAU IX



On redonne alors des vitamines B et le 24 décembre la glycosurie disparaît. Le 26 on n'injecte plus que 26 unités d'insuline ; la glycosurie ne reparaît pas. Le 28 décembre on supprime les vitamines : la gly-

cosurie reparait et est de nouveau réduite par l'administration de vitamines B. La glycémie à jeun est de 0 gr. 87 o/100.

* *
* *

OBSERVATION IV.

DEC... La malade, âgée de 37 ans et dont le diabète a été découvert en 1929 à l'occasion d'un herpès génital récidivant, est soumise à un traitement par 25 unités d'insuline par jour et à un régime contenant :

Albumines	134 gr.
Graisses	148 gr.
Hydrates de carbone préformés	66 gr.
Hydrates de carbone totaux	162 gr.
Calories	2160

Avec ce régime et ce traitement elle présente une glycosurie moyenne pendant 15 jours de 13 gr. 54 par jour.

A partir du 26 octobre 1932, sans rien changer ni au régime ni à la dose d'insuline, on fait prendre à la malade 15 grammes de poudre vitaminée par jour. La glycosurie décroît pour disparaître le 8^e jour, en même temps que la malade constate une grande amélioration de son état général : la glycosurie est nulle, le poids augmente, les forces reparaissent. Le malade fait son ménage sans fatigue, et dit ne pas avoir de glycosurie, même le jour de sa lessive, qui la fa-

tigue beaucoup. Or, auparavant, la malade qui avec 40 unités d'insuline était équilibrée et sans glycosurie durant toute la semaine avait toujours de la glycosurie le jour où elle faisait sa lessive.

Le 18 novembre, devant l'absence de glycosurie, on abaisse la dose d'insuline de 25 à 22 unités ; le 21 on l'abaisse à 20 unités ; le 22 novembre à 18 unités, mais le 7 décembre, avec 16 unités d'insuline, la glycosurie reparaît et persiste pendant cinq jours. On double alors la dose de vitamines : le sucre disparaît en deux jours et la malade, qui avec 25 unités d'insuline, mais sans vitamines, présentait une glycosurie moyenne de 13 gr. 54, se maintient sans glycosurie avec 16 unités d'insuline et des vitamines B.

Le 22 décembre, on interrompt le traitement par les vitamines B.

La tolérance, calculée comme pour les observations précédentes, est passée de 117 gr. 21 à 158 grammes ; l'augmentation est de 40 gr. 79.

La malade revient nous voir au mois de mars 1933.

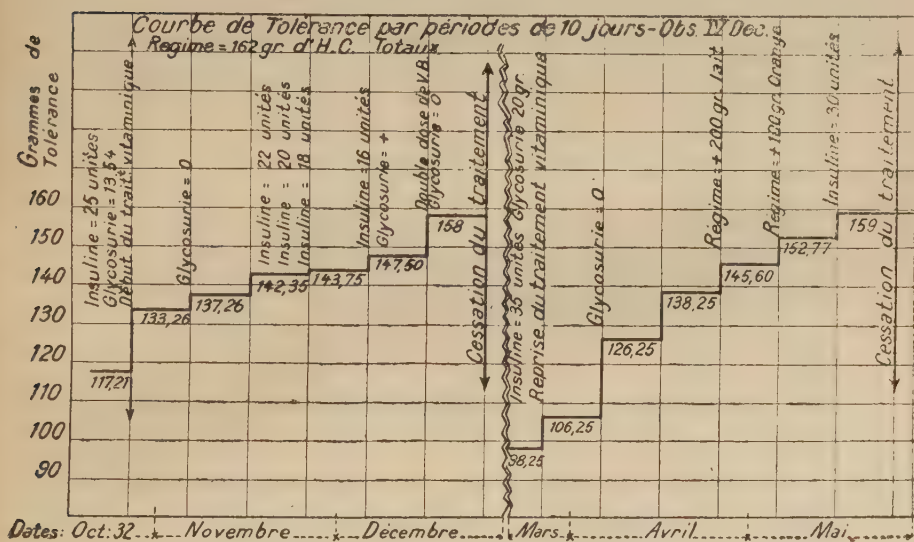
Avec le même régime que précédemment et 35 unités d'insuline, elle a encore 20 grammes de glycosurie dans les 24 heures. La tolérance, en l'absence de traitement vitaminique, s'est donc abaissée à 98 gr. 25, soit à peu près ce qu'elle était au mois d'octobre, avant que la malade ne prenne des vitamines B.

On lui donne alors de nouveau 15 grammes de poudre vitaminée par jour. Le 5 avril la glycosurie cesse.

Le 15, la malade fait un épisode de cystite avec température à 40° pendant 3 jours ; la glycosurie apparaît quelques jours puis disparaît de nouveau, et on peut augmenter son régime en y ajoutant 100 grammes d'orange et 200 grammes de lait, sans réapparition de sucre urinaire.

Le 10 mai on n'injecte plus que 30 unités d'insuline.

TABLEAU X



L'administration de vitamines B pendant cette période a ramené la tolérance à 159 grammes, c'est-à-dire au niveau atteint au mois de décembre, dans un premier essai de traitement par les vitamines B. La tolérance pendant cette période a augmenté de 60 gr. 77 en 2 mois environ (voir tableau X).

La glycémie à jeun est tombée en deux mois de 2 gr. 65 à 2 gr. 09 o/oo .

* * *

OBSERVATION V.

BUR... La malade, âgée de 45 ans et dont le diabète a été découvert en août 1931 présentait à ce moment de la polyphagie, de la polydipsie et de la polyurie. Elle a perdu 10 kilogrammes de poids au moment où nous nous occupons d'elle. Elle se sent très fatiguée et ne pèse que 41 kilogrammes pour une taille de 1 m. 65.

Le régime de la malade lui apporte :

Albumines	115 gr.
Graisses	139 gr.
Hydrates de carbone préformés	57 gr.
Hydrates de carbone totaux	146 gr.
Calories	2388

soit 30 calories par kilogramme de poids corporel idéal.

La malade ne reçoit pas d'insuline et présente dans ces conditions une glycosurie moyenne, au cours d'une période de dix jours, de 37 gr. 39 avec réactions de GERHARDT et de LEGAL positives. Sa glycémie à jeun est de 2gr. 69 o/o .

Le 22 novembre 1932 on commence le traitement par la poudre vitaminée, à la dose de 15 grammes par jour. La glycosurie baisse progressivement, la moyenne étant par période de 6 jours :

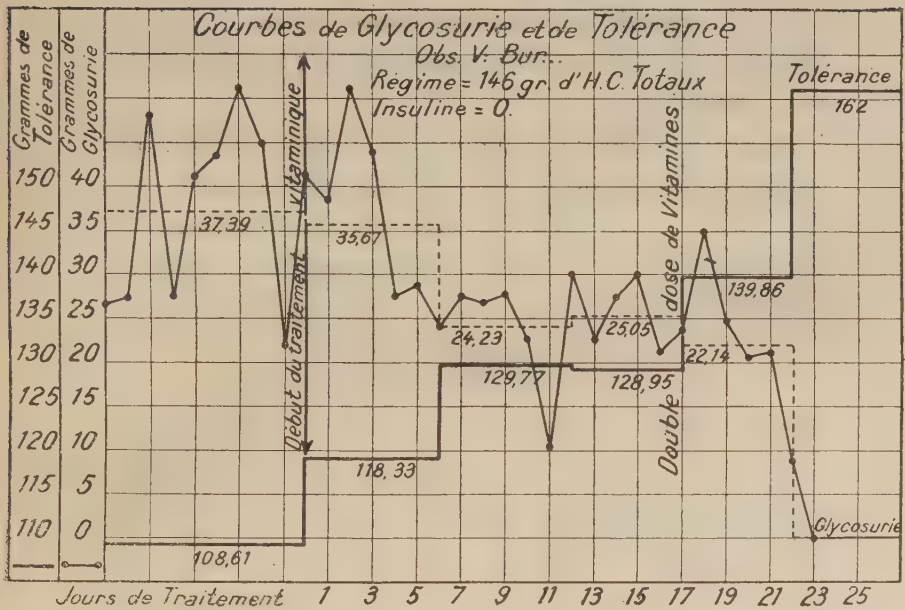
35 gr. 67

24 gr. 23

puis pendant 5 jours de :

25 gr. 05

TABEAU XI



On double alors la dose de vitamines B et la glycosurie les 5 jours suivants est de :

22 gr. 14

avant de disparaître le 17 décembre. La réaction de GERHARDT est devenue négative dans les urines le

24 novembre, celle de LEGAL le 26. La tolérance en 22 jours s'est accrue de 53 gr. 39 (voir tableau XI).

Malheureusement le 23 décembre la malade est atteinte de grippe et fait à cette occasion une poussée évolutive de diabète ; la glycosurie remonte et la malade reste fébricitante jusqu'au 12 janvier. Sa glycosurie nécessite une cure d'insuline pendant quinze jours (10 puis 5 unités par jour). Pendant ce temps la malade a continué à prendre des vitamines, la glycosurie a cessé, l'état général s'est considérablement amélioré.

Avant la grippe son poids était déjà de 42 kg. 500 sa glycémie à jeun de 2 gr. 18⁰/₁₀₀ ; elle a repris son travail à la fin de janvier, et le 13 février elle pesait 49 kilogrammes, et sa glycémie à jeun était tombée à 1 gr. 58⁰/₁₀₀.

*
* *

OBSERVATION VI.

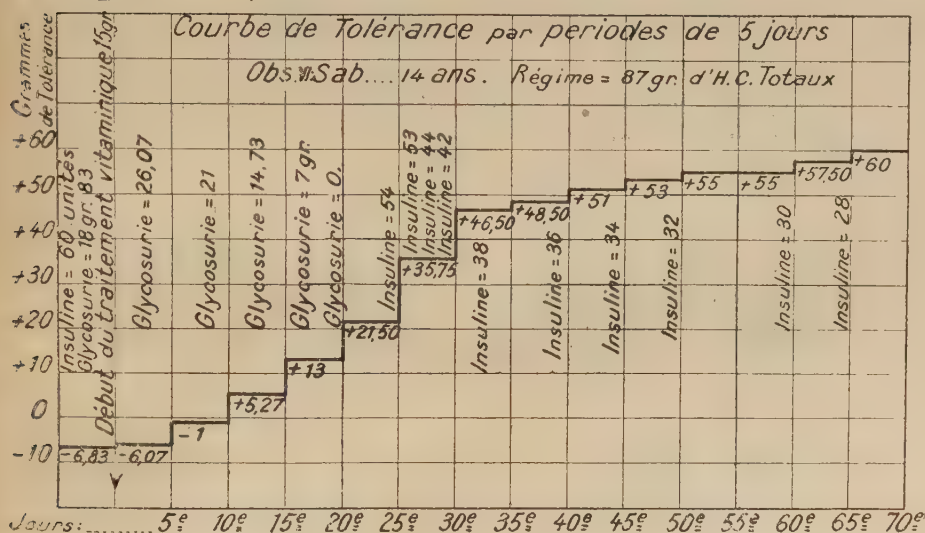
SAB... La petite malade, âgée de 14 ans est diabétique depuis l'âge de 6 ans, et depuis lors traitée par le régime et l'insuline. Elle a déjà fait trois séjours à l'hôpital, deux pour comas diabétiques, un pour coma hypoglycémique.

En novembre 1932 son régime lui apporte :

Albumines	78 gr.
Graisses	144 gr.
Hydrates de carbone préformés	34 gr.
Hydrates de carbone totaux	87 gr.
Calories	1728

Avec ce régime n'apportant cependant qu'une quantité très minime d'hydrates de carbone, et malgré 60 unités d'insuline par jour, la petite malade conserve une glycosurie moyenne de 18 gr. 83 par jour, pendant une période de 13 jours.

TABLEAU XII



Le 3 décembre, on lui fait prendre 15 grammes de poudre vitaminée par jour ; la glycosurie, après être restée stationnaire pendant une dizaine de jours, avec même une légère augmentation au début, diminue et cesse le 23 décembre. Le 28 décembre, l'enfant présente quelques accidents d'hypoglycémie : on diminue la dose d'insuline à 54 unités.

puis le 30 décembre à 53 unités,
 le 31 décembre à 44 unités,
 le 2 janvier à 42 unités,
 le 4 janvier à 38 unités,
 le 11 janvier à 36 unités,
 le 16 janvier à 34 unités,
 le 22 janvier à 32 unités,
 le 1^{er} février à 30 unités,
 le 7 février à 28 unités.

Durant tout ce temps, la glycosurie n'a pas reparu, la glycémie à jeun a baissé de 4 gr. 27 ⁰/₁₀₀ le 3 décembre à 3 gr. 74 ⁰/₁₀₀ le 8 mars.

La tolérance négative au début (— 6,83) est devenue positive (+ 60) ayant augmenté de 66 gr. 83 en deux mois. (voir tableau XII).

*
* * *

OBSERVATION VII.

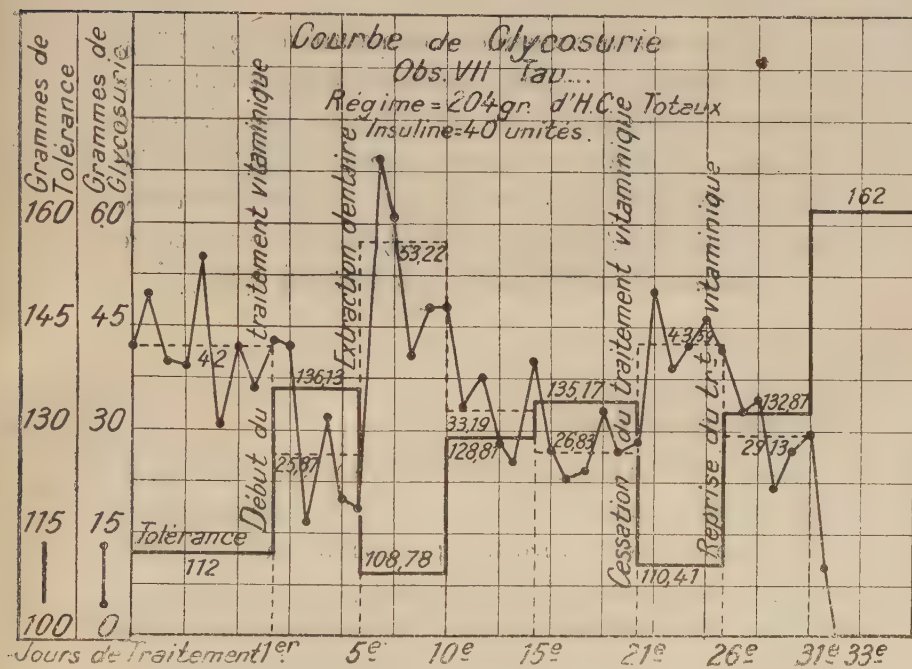
TAU... Le malade, âgé de 26 ans, diabétique depuis un an, entre à l'hôpital très fatigué avec de l'œdème des jambes ; il a maigri de 4 kilogrammes au cours des six derniers mois. Il reçoit 40 unités d'insuline et un régime dont la composition est la suivante :

Albumines	146 gr.
Graisses	149 gr.
Hydrates de carbone préformés	96 gr.
Hydrates de carbone totaux	204 gr.
Calories	2764

Sa glycosurie moyenne est de 42 grammes par jour.

On commence le traitement par les vitamines B le 29 janvier.

TABLEAU XIII



Les cinq jours suivants la glycosurie moyenne est de 25 gr. 87.

A ce moment le malade se fait arracher une dent, sa glycosurie monte à 53 gr. 22 (moyenne d'une période de cinq jours) pour descendre à 33 gr. 19 (moyenne des cinq jours suivants) et à 26 gr. 83 (moyenne de six jours).

On supprime le traitement par les vitamines pendant cinq jours. La moyenne de la glycosurie est de 43 gr. 59.

On donne de nouveau des vitamines le 22 février : le 27 la glycosurie est de 29 gr. 13, le 28 de 10 gr. 88 ; le 1^{er} mars elle cesse.

Le 13 février la glycémie à jeun était de 2 gr. 64⁰/₁₀₀.

Le 7 mars, le malade reprend son travail sans fatigue et sans glycosurie. Le 14 mars, on n'injecte plus que 38 unités d'insuline, puis le 22 mars 36 unités. Le poids est passé de 50 à 57 kilogrammes. La tolérance au cours du traitement s'est accrue de 55 grammes en 53 jours (voir tableau XIII).

*
* * *

OBSERVATION VIII.

Bous... La malade, âgée de 50 ans, est diabétique depuis cinq mois ; pesant autrefois 95 kilogrammes, elle ne pèse plus aujourd'hui que 58 kilogrammes 400 ; sa glycémie à jeun est de 3 gr. 60⁰/₁₀₀.

Elle reçoit un régime dont la composition est la suivante :

Albumines	149 gr.
Graisses	140 gr.
Hydrates de carbone préformés	86 gr.
Hydrates de carbone totaux	189 gr.
Calories	2217

La glycosurie moyenne pendant une période de dix jours est de 16 gr. 32.

Le 22 avril, on lui fait prendre 15 grammes de poudre vitaminée ; le jour même il n'y a plus que des traces indosables de sucre dans les urines.

Malheureusement la malade sort de l'hôpital au bout de 8 jours, sans glycosurie, mais trop tôt pour qu'on puisse juger de l'efficacité du traitement dans ce cas.

*
* *

OBSERVATION IX.

CHA... Fillette de 14 ans, atteinte depuis l'âge de 8 ans d'un diabète grave avec dénutrition azotée et acidose, ayant occasionné plusieurs séjours à l'hôpital pour comas diabétiques.

La malade reçoit 60 unités d'insuline par jour et une régime dont la composition est la suivante :

Albumines	97 gr.
Graisses	112 gr.
Hydrates de carbone préformés	38 gr.
Hydrates de carbone totaux	108 gr.
Calories	1558

La glycosurie moyenne est de 67 gr. 84. Chiffres des 6 derniers jours :

73 gr. 32
50 gr. 76
79 gr. 43
60 gr.
70 gr. 26
73 gr. 32

Le 14 mai on institue le traitement vitaminique.
Les jours suivants la glycosurie est de :

43 gr. 99

60 gr. 86

55 gr.

60 gr. 50

64 gr. 05

Soit en moyenne pour les 5 premiers jours de traitement de 54 gr. 88.

Le 22 mai la glycosurie est de 30 gr. 45, la moyenne des 3 derniers jours étant de 45 gr. 25. En 8 jours le taux de la glycosurie moyenne est passé de 67 gr. 84 à 45 gr. 25, la tolérance de — 34 gr. 84 à — 4 gr. 25 soit une amélioration de 30 gr. 59.

* * *

OBSERVATION X.

CAT... Il s'agit d'un enfant de 7 ans $1/2$ dont le diabète a été découvert il y a 4 ans. Cet enfant, atteint d'une forme grave de diabète est traité par le régime et l'insuline. Son régime lui fournit :

Albumines	86 gr.
Graisses	76 gr.
Hydrates de carbone préformés	70 gr.
Hydrates de carbone totaux	153 gr.
Calories	1321

L'enfant reçoit 36 unités d'insuline par jour en trois fois, mais, très difficile à équilibrer, il conserve un peu de glycosurie et présente chaque jour des

accidents d'hypoglycémie très pénibles qui obligent ses parents à lui donner des oranges en plus du régime prescrit, au moment des accidents.

A partir du 26 janvier 1933 il reçoit chaque jour 15 grammes de poudre vitaminée. Les 10 premiers jours on ne constate pas de modifications, mais ensuite les malaises disparaissent complètement et l'enfant se sent beaucoup mieux. La glycosurie ne disparaît cependant pas complètement.

Au début du mois de mars on supprime les vitamines et dès le lendemain les accidents reparaissent. On donne de nouveau des vitamines et les malaises cessent aussitôt. La glycosurie persiste.

*
* *

OBSERVATION XI.

BAR... La malade est diabétique depuis octobre 1931. Il s'agit d'un diabète avec dénutrition azotée, apparu brusquement à la suite d'une grossesse et évoluant rapidement. Elle a fait en un an trois séjours à l'hôpital pour coma diabétique, la dernière fois en décembre 1932.

C'est à la suite de ce coma, le 30 janvier 1933, que nous essayons le traitement vitaminique.

A ce moment la malade avec un régime dont voici la composition :

Albumines	106 gr.
Graisses	136 gr.
Hydrates de carbone préformés	54 gr.
Hydrates de carbone totaux	130 gr.
Calories	1850

et 60 unités d'insuline, présente une glycosurie moyenne de 35 gr. 63 pendant 10 jours. Mais dans ce cas les vitamines n'ont eu aucune action et n'ont pu empêcher l'évolution du diabète ; la glycosurie moyenne par période de 5 jours a été successivement de :

39 gr. 35

37 gr. 12

45 gr. 04

64 gr.

et on a interrompu le traitement après 3 semaines d'essai sans résultat.

*
* *

OBSERVATION XII.

Bouq... Le malade, qui est diabétique depuis 1 an et demi, présente depuis un mois de la toux et une expectoration muco-purulente, parfois un peu teintée de sang. A l'examen, il présente un gros foie débordant de 4 travers de doigts le rebord costal et la radioscopie révèle au sommet gauche un voile apical, s'éclairant mal à la toux, avec des trainées scléreuses et des arborescences peri-bronchiques surtout marquées au niveau du pédicule lobaire supérieur gauche. L'examen direct de l'expectoration n'a pas montré la présence de bacilles de Kock.

Avec 10 unités d'insuline par jour et avec un régime composé comme suit :

Albumines	133 gr.
Graisses	145 gr.
Hydrates de carbone préformés	61 gr.
Hydrates de carbone totaux	155 gr.
Calories	2073

la glycosurie moyenne est de 37 gr. 89.

On commence le traitement vitaminique le 27 janvier 1933.

La glycosurie moyenne par période de 5 jours est successivement de :

42 gr. 97

42 gr. 67

42 gr. 89

La glycosurie n'ayant pas tendance à baisser on interrompt le traitement.

*
* *

Discussion des observations

Les observations que nous venons de relater montrent que le traitement par les vitamines B, dans neuf cas sur douze, a amené une chute importante de la glycosurie et une augmentation notable de la tolérance hydrocarbonée.

Dans un cas nous avons obtenu, sans diminution de la glycosurie, une régulation du métabolisme hydrocarboné se traduisant par la disparition des accidents d'hypoglycémie que présentait le malade.

Enfin dans deux cas nous n'avons eu aucune modification de la glycosurie, aucune influence des vitamines B sur l'évolution du diabète.

Signalons cependant que, dans ces trois derniers cas, il s'agissait de diabètes particulièrement graves, ou compliqués, et que dans l'observation XII l'essai n'a porté que sur une période de quinze jours.

* * *

L'étude des neuf cas favorables montre que, avec la dose de 15 grammes de poudre vitaminée que nous avons employée, l'augmentation de la tolérance a été en moyenne de 46 gr. 47 (entre 25 grammes et 66 gr. 83) et s'est produite en l'espace de 40 jours environ (entre 15 et 66 jours).

Quatre fois nous avons vu l'augmentation de la tolérance dépasser 50 grammes. (Obs. IV, deuxième période : 53 gr. 57 ; Obs. V. 53 gr. 39 ; Obs. VI : 66 gr. 83 ; Obs. VII : 55 grammes).

L'amélioration est lente et progressive. La tolérance a augmenté d'un peu plus d'un gramme par jour et la chute de la glycosurie s'est produite avec une vitesse moyenne de 1 gr. 70 par jour.

Parfois nous avons constaté une baisse marquée de la glycosurie dès le 1^{er} jour (Obs. : I, II, III, VII, VIII, IX). D'autres fois il a fallu attendre plus longtemps avant que l'effet du traitement se fit sentir (Obs. IV, V, VI). Peut-être cela tient-il à ce que l'organisme du diabétique est plus ou moins dépourvu de vitamines qu'il a épuisées pour faire face au trouble du métabolisme provoqué par l'insuffisance de la sécrétion d'insuline. Selon le degré de la réserve

vitaminique de l'organisme au moment de l'institution du traitement, les vitamines B agiraient tantôt immédiatement, tantôt après reconstitution des réserves de vitamines, tout comme si une question de seuil d'utilisation intervenait. Ceci est à rapprocher du fait que les animaux soumis à un régime carencé commencent par épuiser leurs réserves de vitamines avant de faire des accidents. Les symptômes apparaissent d'autant plus tard que les animaux possédaient au moment de l'expérience des réserves vitaminiques plus importantes.

Quand on cesse l'administration des vitamines, la glycosurie reparaît plus ou moins tard, suivant que le traitement vitaminique a duré plus ou moins longtemps et que les réserves ont été plus ou moins bien reconstituées.

Dans l'observation IV nous voyons la tolérance de la malade passer en 2 mois de 117 gr. 21 à 158 grammes sous l'effet du traitement vitaminique, marquant ainsi une augmentation de 40 gr. 79. Puis, le traitement étant interrompu pendant 3 mois la tolérance redescend à 98 gr. 25. La reprise des vitamines B élève de nouveau cette tolérance en 2 mois à 159 grammes. Ainsi, à plusieurs mois d'intervalle, l'effet des vitamines B sur la tolérance hydrocarbonée de notre malade a été identique, agissant même mieux la seconde fois que la première puisque l'augmentation a été cette fois de 60 gr. 77.

L'observation VII est aussi particulièrement instructive : dès l'administration de vitamines, la glyco-

surie diminue ; elle augmente sous l'effet d'une petite intervention chirurgicale, puis diminue de nouveau, réaugmente par suppression du traitement, diminue encore dès qu'on reprend la vitaminothérapie.

L'action sur la glycémie est démontrée par les observations IV, V, et VI. Dans le premier cas la chute de la glycémie a été de 21, 13 % en deux mois, dans le second de 41, 20 % en deux mois et demi, dans le dernier de 12, 41 % dans le même temps.

L'action sur l'état général a toujours été très favorable ; dans l'observation V la malade, qui ne recevait pas d'insuline, a repris 8 kilogrammes en deux mois et demi ; dans l'observation VII, l'augmentation a été de 7 kilogrammes en deux mois.

Tous nos malades, même deux dont la glycosurie n'a pas diminué, ont ressenti un grand bienfait du traitement vitaminique ; ils ont repris des forces et accusé un état d'euphorie très net.

CONCLUSIONS

1^o Les vitamines B exercent une action très importante et bien démontrée aujourd'hui sur le métabolisme hydrocarboné ; elles favorisent la fonction glycogénique du foie et augmentent sa teneur en composés oxydo-réducteurs.

Il en découle comme application pratique, la possibilité de diminuer le trouble de la glycorégulation chez les diabétiques.

2^o La vitaminothérapie diminue la glycosurie et la glycémie des diabétiques, augmente leur tolérance pour les hydrates de carbone, améliore leur état général et relève leur poids.

3^o Nous avons obtenu ces résultats favorables dans neuf cas sur douze. Dans un cas, nous avons constaté, sans diminution de la glycosurie, une régulation du métabolisme hydrocarboné. Enfin, dans deux cas, nous n'avons obtenu aucune modification de l'évolution du diabète.

4^o On est en droit d'espérer de ce traitement, à la dose de 15 grammes de poudre vitaminée que nous avons employée, une augmentation de la tolérance

de 40 à 50 grammes ; c'est-à-dire à peu près ce qu'on obtient de 32 à 40 unités d'insuline.

5° Cette amélioration est lente et progressive et demande souvent plus d'un mois. Il y a donc lieu d'instituer au début, en même temps que la vitaminothérapie, le traitement insulinique, comme si celui-ci devait être seul à agir. A mesure que la tolérance augmente, on peut diminuer ou même supprimer des injections d'insuline, suivant la dose de ce médicament qui était nécessaire au malade.

6° Enfin, la possibilité d'action par voie buccale de la vitaminothérapie est un avantage toujours fort apprécié des malades.

VU,
Le Président de thèse,
Marcel LABBÉ

VU :
Le Doyen,
BALTHAZARD

VU ET PERMI D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES GÉNÉRAUX

1. M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — 1927, *Les données et les inconnues du problème alimentaire*, t. II. La question des vitamines. Paris, Presses Universitaires de France, éditeurs.
2. R. LECOQ. — 1929, *Les aliments et la vie*, Paris, Vigot frères, éditeurs.
3. M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — 1932, *Les vitamines*, Paris, A. Colin, éditeur.

*
* *

I. — LA DÉCOUVERTE DES VITAMINES B

1. E. ABDERHALDEN. — 1923, Untersuchungen über die alkoholische Gärung mittels Hefezellen unter verschiedenen Bedingungen, XXIX Mitteil. (*Archiv. Gesamm. Physiol.*, 201, 416-431).
2. E. V. McCOLLUM AND M. DAVIS. — 1915, Dietary deficiencies of rice (*Journ. Biol. Chem.*, 27, 181-230).
3. A. DASTRE. — 1908, *La vie et la mort*, Paris, Flammarion éditeur.
4. C. EIJKMAN. — 1890, Polyneuritis bij hoenderen, nieuwe tot de aetiologie der ziekte (*Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind.*, 30 ; 1893, 32 ; 1896, 36).
5. A. D. EMMET AND G. V. LUROS. — 1920, Water-soluble vitamin. 1, Are the antineuritic and the growth-promoting water-soluble B vitamins the same ? (*Journ. Biol. Chem.*, 43, 265-286).
6. W. FALTA und C. T. NOEGGERATH. — 1906, Fütterung

versuche mit künstlicher Ernährung (*Beitr. Chem. Physiol. Path.*, 7, 313-322).

7. H. FRASER and A. T. STANTON. — 1910, Etiology of beriber (*Lancet*, I, 733 et 1735).
8. C. FUNK. — 1911, On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice (*Journ. Physiol.*, 43, 395-400).
9. C. FUNK. — 1912, The etiology of the deficiency diseases (*Journ. Physiol.*, 20, 341-365).
10. C. FUNK and H. E. DUBIN. — 1921, Vitamin requirements of certain yeasts and bacteria (*Journ. Biol. Chem.*, 48, 437-444).
11. G. GRIJNS. — 1904, Over Polyneuritis gallinarum (*Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind.*, 41, 191 ; 1909, 49, 216).
12. A. HASSAN and J. C. DRUMMOND, — 1927, (*Biochem. Journ.* 24, 653).
13. S. M. HAUGE and C. W. CARRICK. — 1926, A differentiation between the water-soluble growth-promoting and antineuritic substances (*Journ. Biol. Chem.*, 69, 403-413).
14. P. MICHEL. — 1916, *Essai sur la carence alimentaire*. Thèse de doctorat en médecine de Lyon.
15. H. H. MITCHELL. — 1919, On the identity of the water-soluble growth-promoting vitamin and the antineuritic vitamin. (*Journ. Biol. Chem.*, 40, 399-411).
16. P. PORTIER et M^{me} L. RANDOIN. — 1919, Sur la technique des expériences d'avitaminose par stérilisation (*C. R. Soc. Biol.*, 82, 990).
17. M^{me} L. RANDOIN et R. LECOQ. — 1926, Inégalité de la teneur en vitamines hydrosolubles (B) d'extraits de levure d'origine différente (*C. R. Acad. Sciences*, 182, 1408-1411).
18. M^{me} L. RANDOIN et R. LECOQ. — 1928, Sur les vitamines hydrosolubles du groupe B. Existence probable d'un facteur thermostable et alcalinostable nécessaire à la vie (*C. R. Acad. Sciences*, 187, 60-63).
19. M^{me} L. RANDOIN et R. LECOQ. — 1928, Existe-t-il dans la levure de bière un facteur hydrosoluble, thermostable et alcalinostable, nécessaire à la vie, distinct des vitamines B,

- d'utilisation nutritive et antinévritique ? (*C. R. Soc. Biol.*, 99, 586-588).
20. M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — 1925, La question des vitamines. III. Le facteur hydrosoluble B (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 7, 678-749).
 21. H. C. SHERMAN and J. H. AXTMAYER. — 1927, A quantitative study of the problem of the multiple nature of vitamin B (*Journ. Biol. Chem.*, 75, 207-212).
 22. S. L. SMITH, 1928. — (*Science*, 67, 494).
 23. U. SUZUKI, T. SHIMAMURA und S. ODAKE. — 1912, Über orizantin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung (*Bioch. Zeitsch.*, 43, 89-153).
 24. E. WIELDIERS. — 1901, Nouvelle substance indispensable au développement de la levure (*La cellule*, 18, 311-331).
 25. R. R. WILLIAMS and R. E. WATERMAN. — 1928, A quantitative study of the problem of the multiple nature of vitamin B (*Journ. Biol. Chem.*, 78, 311).

*
* *

II. — ROLE DES VITAMINES B₂ ET B₃ DANS L'ORGANISME

A. — ÉTUDE DE L'AVITAMINOSE

1. E. ABDERHALDEN und E. WERTHEIMER. — 1922, Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungstoffen mit spezifischer Wirkung. XIII, Mitteil., Die Mangelhafte Stauerstoffversorgung der Zellen als Ursache der Erscheinungen der alimentären Dystrophie die Tauben (*Archiv. Gesamm. Physiol.*, 194, 647-673).
2. R. J. ANDERSON and W. L. KULP. — 1922, A study of the metabolism and respiratory exchange in poultry during vitamin starvation and polyneuritis (*Journ. Biol. Chem.*, 52, 69-89).
3. C. V. ANREP and J. C. DRUMMOND. — 1920, Note on the supposed identity of water-soluble B vitamin and secretin (*Journ. Physiol.*, 54, 347-352).
4. F. M. BALDWIN, H. B. COOK and V. E. NELSON. — 1924,

- Blood pressure in rats under deficient diets (*Am. Journ. Physiol.*, 68, 379-384).
5. A. BICKEL. — 1924, Das Wesen der Avitaminose nach experimentellen untersuchungen über die almagerung Form dieser Krankheit (*Bioch. Zeitsch.*, 146, 473-521).
 6. W. L. BRADDON and E. A. COOPER. — 1914, The influence of metabolic factors in beriberi. Part 1. The effect of increasing the carbohydrate ration on the development of polyneuritis in birds fed on polished rice (*Journ. Hyg.*, 14, 331-353).
 7. W. L. BRADDON and E. A. COOPER. — 1914, The influence of the total fuel value of a dietary upon the quantity of vitamin required to prevent beriberi (*British. Med. Journ.*, 1, 1348).
 8. BREAUDAT et DENIER. — 1911, Du son de paddÿ dans le traitement préventif et curatif du béribéri (*Ann. Inst. Pasteur*, 25, 167-189).
 9. BREAUDAT et LALUNG-BONNAIRE. — 1913, Béribéri (3^e. *Congrès Méd. Trop. Saïgon*, 34 p., Vannes, Lafolye, Editeur).
 10. F. CARIDROIT. — 1922, Contribution à l'étude du métabolisme des pigeons privés de facteur B. (*Journ. Physiol. Pathol., Gén.*, 20, 189-192).
 11. R. Mc CARRISON. — 1914, A contribution to the study of experimental beriberi (*Indian Journ. Med. Research*, 2, 369-374).
 12. X. CHAHOVITCH. — 1925, Béribéri expérimental et insuline (*C. R. Soc. Biol.*, 93, 652).
 13. X. CHAHOVITCH. — 1925, Action de l'insuline sur le béribéri expérimental du pigeon (*C. R. Soc. Biol.*, 93, 1333).
 14. W. P. CHAMBERLAIN, H. O. BLOOMBERG and E. D. KILBOURN. — 1911, The influence of rice diet and inanition on the production of multiple neuritis in fowls and its bearing thereof on the etiology of beriberi (*Philip. Journ. Soc.*, 6, B, 177-208).
 15. J. A. COLLAZO. — 1923, Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel bei der Avitaminose. 1. Über den Blutzucker (*Bioch. Zeitsch.*, 134, 194-214).
 16. J. A. COLLAZO. — 1923, *Idem...* IV. Über die toxische Wir-

- kung intermediären stoffwechsel Produkte nach der Zuführung verschiedener zuckerarten bei der Avitaminose (*Bioch. Zeitsch.*, 136, 278-290).
17. J. A. COLLAZO. — 1924, Versuche über den N stoffwechsel bei der Avitaminose (*Bioch. Zeitsch.*, 145, 436-444).
 18. G. R. COWGILL. — 1920-21, Studies on the physiology of vitamins. Is water-soluble B vitamin identical with secretin ? (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 18, 290).
 19. G. R. COWGILL, H. J. DEUEL and A. H. SMITH. — 1925, Studies on the physiology of vitamins. III Quantitative aspects of the relation between vitamin B and appetite in the dog. (*Am. Journ. Physiol.*, 73, 106-126).
 20. W. CRAMER. — 1921, The function of the lymphocyte and of lymphoid tissue in nutrition with special reference to the vitamin problem (*Lancet I.*, 1202).
 21. M^{me} DANYSZ-MICHEL et W. KOSKOWSKY. — 1922, Étude de quelques fonctions digestives chez les pigeons normaux, nourris au riz poli et en inanition (*C. R. Acad. Sc.*, 175, 54).
 22. J. C. DRUMMOND. — 1918, A study of the water-soluble accessory growth-promoting substance II. Its influence upon the nutrition and nitrogen metabolism on the rat. (*Bioch. Journ.*, 12, 25-41).
 23. P. EGGLETON and L. GROSS. — 1925, A note on the blood sugar levels of rats with complete diets and diets deficient in vitamin B (*Bioch. Journ.*, 19, 633-637).
 24. C. J. FARMER and H. E. REDENBAUGH. — 1925, A study of heat production in pigeons on diets deficient in vitamin B (*Am. Journ. Physiol.*, 75, 27-44).
 25. G. M. FINDLAY. — 1921, An experimental study of avian beriberi (*Journ. Path. Bact.*, 24, 175-191).
 26. H. FRASER and A. T. STANTON. — 1910, The etiology of beriberi (*Philip. Journ. Sc.*, 5, 55-61).
 27. C. FUNK. — 1913, Studies on beriberi. The probable role of vitamins in the process of digestion and utilisation of food (*Journ. Physiol.*, 47, Proceed. XXV).
 28. C. FUNK. — 1914, Studien über Beriberi (*Zeitsch. Physiol. Chem.*, 89, 374-378).
 29. C. FUNK and E. von SCHONBORN. — 1914, The influence of

- a vitamin free diet on the carbohydrate metabolism (*Journ. Physiol.*, 48, 328-331).
30. G. GRIJNS. — 1909, Over Polyneuritis gallinarum (*Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind.*, 46-216).
 31. T. HAYASHI. — 1923, Acidosis in beriberi (*Jap. Med. World.*, 3, 107).
 32. B. C. JANSEN. — 1918, Is vitamine identiek met secretine ? (*Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind.*, 58, 191-197).
 33. W. G. KARR. — 1920, The influence of water-soluble vitamin on the nutrition of dogs (*Proc. Soc. Exper. Chem.*, 44, 255-276).
 34. G. KATO, S. SHIZUME and R. M. KITASATO. — 1921, Nature of paralysis due to the polished rice disease in domestic fowls (*Arch. Exper. Med.*, 41, 209).
 35. H. MAGNE et H. SIMONNET. — 1922, Sur les variations du quotient respiratoire chez les pigeons carencés. Influence des injections intraveineuses de glucose (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 4, 419-425).
 36. G. MAURER. — 1907, Polyneuritis der Hühner und beriberi eine chronische Oxalsäurevergiftung (*München. Med. Woch.*, 54, 731).
 37. K. MIYADERE. — 1921, Über die Funktion der Verdauungsdrüsen bei Avitaminosen (*Bioch. Zeitsch.*, 124, 244-247).
 38. T. B. OSBORNE, L. B. MENDEL and H. C. CANNON. — 1925, The role of vitamin B in relation to the size of growing rats (*Journ. Biol. Chem.*, 63, 233-238).
 39. M^{me} L. RANDOIN. — 1928, Influence comparée des lipides et des glucides du régime sur l'évolution de l'avitaminose B (*C. R. Acad. Sciences*, 186, 1438-1441).
 40. M^{me} L. RANDOIN et R. LECOQ. — 1927, L'évolution de l'avitaminose B dans ses rapports avec la constitution des glucides du régime (*C. R. Acad. Sciences*, 184, 1347-1349).
 41. M^{me} L. RANDOIN et R. LECOQ. — 1927, Influence des ferments amylolytiques sur l'évolution de l'avitaminose B provoquée au moyen de régimes riches en amidon (*Journ. Pharm. et Chim.*, 6, 340-347).
 42. M^{me} L. RANDOIN et E. LELESZ. — 1925, Variations comparatives de la glycémie artérielle (effective et protéidique),

- et de la teneur du foie en glycogène chez le pigeon normal et chez le pigeon soumis à un régime déséquilibré par manque de facteur hydrosoluble B (*C. R. Acad. Sciences* 180, 1366).
43. M^{me} L. RANDOIN et E. LELESZ. — 1925, Avitaminose B, glycémie et réserves glycogéniques (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 8, 15-29).
44. M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — 1923, Influence de la nature et de la quantité des glucides présents dans une ration privée de facteur B sur la précocité de l'apparition des accidents de la polynévrite aviaire (*C. R. Acad. Sciences* 177, 903).
45. M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — 1924, Le problème alimentaire envisagé au point de vue des rapports existants entre les substances élémentaires fondamentales et les substances énergétiques (*C. R. Acad. Sciences*, 178, 963).
46. M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — 1924, Sur l'équilibre alimentaire. Entretien du pigeon au moyen d'un régime totalement privé de facteur hydrosoluble B (*C. R. Acad. Sciences*, 179, 700).
47. M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — 1924, Croissance et entretien du rat soumis à un régime artificiel privé à la fois de facteur B et de glucides (*C. R. Acad. Sciences*, 179, 1219).
48. J. ROCHE. — 1925, La respiration des tissus dans l'avitaminose et l'inanition (*C. R. Acad. Sciences*, 180, 467).
49. J. ROCHE. — 1930, Recherches sur le syndrome urinaire des troubles métaboliques provoqués par la carence en facteur B chez le rat (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 12, 342).
50. G. SHINODA. — 1924, Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz im Hunger und Avitaminose, II (*Bioch. Zeitsch.*, 149, 1-23).
51. H. SIMONNET. — 1921, Alimentation artificielle chez le pigeon. Régime complet d'équilibre nutritif carencé en facteur B (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 3, 583-612).
52. F. UHLMAN. — 1918, Beiträge zur Pharmakologie der Vitamine (*Zeitsch. Biol.*, 68, 419-457).
53. C. VOEGTLIN and C. N. MYERS. — 1918, Growth-promoting

properties of food derived from corn and wheat (*Public Health reports*, 93, 441).

54. C. VÖEGTLIN, M. X. SULLIVAN and C. N. MYERS. — 1919, A comparison of the influence of secretin and the antineuritic vitamin on pancreatic secretion and bile flow (*Journ. Pharm. Exper. Therap.*, 13, 301-315).
55. R. R. WILLIAMS and J. A. JOHNSTON. — 1915, Miscellaneous notes and comments on beriberi (*Philip. Journ. Sciences*, 10, B, 337-343).

B. — ÉTUDE DE L'HYPERVITAMINOSE

1. G. BANCROFT and E. G. FRY. — 1933, Adsorption and hydrolysis of glycogen. (*Journ. Biol. Chem.*, 100, 255-265).
2. G. BERTRAND et P. THOMAS. — 1913, *Guide pour les manipulations de chimie biologique*. Paris, Dunod et Pinat, éditeurs.
3. H. BIERRY et M^{me} GRUZEWSKA. — 1912, Nouvelle méthode de dosage du glycogène dans le foie (*C. R. Acad. Sciences*, 155, 1559).
4. BRÜCKE. — 3 février 1871, (*Weiner Akad.*, 53).
5. C. F. CORI and G. T. CORI, — 1933, A comparison of total carbohydrate and glycogen content of mammalian muscle (*Journ. Biol. Chem.*, 100, 323-332).
6. O. FOLIN and H. WU. — 1920, A system of blood analysis. I. A simplified and improved method for determination of sugar (*Journ. Biol. Chem.*, 41, 367-374).
7. GARNIER et LAMBERT. — 1898, (*Arch. de Phys.*, p. 430).
8. HAGEDORN und JENSEN. — 1923 (*Biochem. Zeit.*, 135, 46).
9. Marcel LABBE, Fl. NEPVEUX et J.-D. GRINGOIRE. — 1933, Influence des vitamines B sur la réserve glycogénique du foie des lapins et sa teneur en glutathion (*C. R. Soc. Biol.*, 113, 152).
10. C. A. MILLS. — 1928, Effects on carbohydrate metabolism of acid-alcoholic extract of plants rich in vitamin B (*Am. Journ. Med. Sc.*, 175, 384-386).
11. A. E. OSTERBERG. — 1929, The estimation of glycogen in small amounts of tissue (*Journ. Biol. Chem.*, 85, 97-108).
12. L. G. PETREE et C. L. ALSBERG. — 1929, A method for the

preparation of glycogen and a study of the glycogen of the abalone, *Haliotis rufescens*, Swainson (*Journ. Biol. Chem.*, 82, 385-395).

13. PELÜGER. — 1899, Eine neue methode zur Bestimmung des glykogenes (*Archiv. Ges. Phys.*, 76, 531; 1904, 403, 169).
14. M. SAHYUN. — 1931. Determination of glycogen in tissues (*Journ. Biol. Chem.*, 93, 227-234).
15. M. SAHYUN and C. L. ALSBERG. — 1930, On rabbit liver glycogen and its preparation (*Journ. Biol. Chem.*, 89, 33-39).

*
* *

III. — EMPLOI DES VITAMINES B DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

1. J.-B. COLLIP. — 1923, Glucokinin. A new hormone present in plant tissue. Preliminary paper (*Journ. Biol. Chem.*, 56, 513-543).
2. A. DESGREZ, H. BIERRY et F. RATHERY. — 1923, Utilité de la vitamine B et du lévulose dans la cure par l'insuline (*C. R. Acad. Sciences*, 177, 795).
3. H. EULER und O. SVANBERG. — 1916, Über den Zusammenhang zwischen Kohlenhydrat- und Phosphatstoffwechsel bei Diabetes (*Bioch. Zeit.*, 76-326-334).
4. C. FUNK and H. A. CORBITT. — 1923, (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 20, 842).
5. HUTCHINSON. — 1923 (*Bioch. Journ.*, 17, 683).
6. KLOTZ und HOPFNER. — 1922, Vitamine und diabetes (*Munch. Med. Woch.*, 69, 465-466).
7. Marcel LABBÉ, Fl. NEPVEUX et J. D.-GRINGOIRE. — 1933, Le rôle des vitamines B dans le métabolisme hydrocarboné, leur emploi dans le diabète (*Bull. Acad. Méd.*, 109, 689).
8. G. LORENZINI. — 1933, Leçons sur l'alimentation, Paris Masson et C^{ie} éditeur.
9. A. S. MELCER. — 1932, Traitement du diabète par la vitamine B (*Polska Gaz. Lek.*, 5, 89-91).

10. C. A. MILLS. — 1928, Treatment of diabetes with an acid-alcoholic extract of plants rich in vitamin B (*Am. Journ. Med. Sc.*, 175, 376-383).
11. L. B. WINTER and W. SMITH. — 1923, On the lowering of the blood sugar by an extract of yeast (*Journ. Physiol.* 57, Proc. XL).
12. P. ZIEGEBROTH. — 1927, Zuckerkrankheit und Avitaminose. Ein praktischer Beitrag zu einer reform der Diabeterkost (*Munchen. Med. Woch.*, 74, 111-112).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
I. — LA DÉCOUVERTE DES VITAMINES B.	4
Le problème alimentaire au début du xx^e siècle.	4
La notion de l'« indéterminé alimentaire ».....	5
La vitamine de Funk.....	6
Le facteur hydrosoluble de Mc Collum.....	8
L'identification de la vitamine de Funk et du fac- teur B de Mc Collum.....	9
La dissociation du complexe « vitamine B »....	11
II. — ROLE DES VITAMINES B_2 ET B_3 DANS L'ORGANISME.	15
A) ETUDE DE L'AVITAMINOSE.....	15
Etude des facteurs influant sur la précocité d'éclo- sion des accidents	16
Symptomatologie de la carence.....	21
Anatomie pathologique	26
Mécanisme d'action des vitamines B dans l'orga- nisme	27
CONCLUSIONS.....	29
B) ETUDE DE L'HYPERVITAMINOSE	30
Influence des vitamines B sur la réserve glyco- génique du foie et sa teneur en glutathion....	31
Etude des techniques de dosage du glycogène hépatique.	32
Recherches personnelles sur l'influence des vita- mines B sur la réserve glycogénique du foie des lapins et sa teneur en glutathion.....	50
CONCLUSIONS.....	53
III. — EMPLOI DES VITAMINES B DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE	54
Parallèle entre l'avitaminose B et le diabète....	54
Traitement du diabète par les vitamines B....	56
Discussion des faits.	
CONCLUSIONS.....	86
BIBLIOGRAPHIE	87

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 9-6-1933.

